

Université de Montréal

Comparaison des dispositifs de délivrance automatisée d'insuline commerciaux et « faits-maison » en termes de contrôle glycémique, de sécurité et de qualité de vie chez des adultes vivant avec le diabète de type 1

*Par*

Maha Lebbar

Département de Nutrition, Faculté de Médecine

Mémoire présenté en vue de l'obtention du grade de

Maitrise en sciences (MSc) en Nutrition

Juillet 2023

© Maha Lebbar, 2023

Université de Montréal

Unité académique : Nutrition, Faculté de Médecine

---

*Ce mémoire intitulé*

**Comparaison des dispositifs de délivrance automatisée d'insuline commerciaux et « faits-maison » en termes de contrôle glycémique, de sécurité et de qualité de vie chez des adultes vivant avec le diabète de type 1**

*Présenté par*

**Maha Lebbar**

*A été évalué par un jury composé des personnes suivantes*

**Marc Donath**

Président-rapporteur

**Rémi Rabasa-Lhoret**

Directeur de recherche

**Pierre-Yves Benhamou**

Membre du jury

## Résumé

**Objectif :** Comparer les dispositifs de délivrance automatisée d'insuline open-source (DDAI-OS) et les DDAI commerciaux hybrides sur le contrôle glycémique, la qualité de vie rapportée, et la sécurité chez des adultes avec diabète de type 1 (DT1).

**Méthodes :** Étude prospective, observationnelle, de non-infériorité, comparative et en vie réelle, incluant 78 adultes canadiens avec un DT1 et utilisant un DDAI  $\geq 3$  mois. Quatre semaines de mesure continue du glucose ont permis d'évaluer le % temps passé dans la cible de glucose (%TIR, 3,9-10,0 mmol/L). Les indicateurs de qualité de vie ont été évalués par des échelles de mesure validées. Les mesures de sécurité sont le temps passé en hypoglycémie, la survenue d'hypoglycémie sévère ou d'acido-cétose et les problèmes techniques.

**Résultats :** Les participants du groupe DDAI-OS étaient non inférieurs au groupe DDAI commercial sur le %TIR (78,3% [SD 11,0] vs. 71,2% [SD 10,9], différence moyenne 7,2% [95% CI 1,9% à 12,5%],  $p < 0.001$ ), même après ajustement sur plusieurs facteurs confondants. Le groupe DDAI-OS a passé plus de temps en hypoglycémie ( $< 3,9$  mmol/L) (3,9% [SD 3,1] vs. 1,8% [SD 1,3],  $p < 0.001$ ) et a rapporté moins de peur de l'hypoglycémie. Aucun épisode d'hypoglycémie sévère ou d'acido-cétose n'a été rapporté, avec un nombre de problèmes techniques similaires entre les deux groupes.

**Conclusion :** Les DDAI-OS hybrides sont sécuritaires et non inférieurs aux DDAI commerciaux hybrides en termes de %TIR chez des adultes vivant avec un DT1 dans des conditions de vie réelle. Nos résultats soutiennent que les DDAI-OS peuvent être considérés pour la gestion du DT1.

**Mots-clés :** diabète de type 1, pancréas artificiels, dispositifs de délivrance automatisée d'insuline, boucle fermée hybride, open-source, gestion du glucose, qualité de vie rapportée par les patients.

## Abstract

**Background:** Comparison between unregulated open-source (OS) automated insulin delivery (AID) systems and commercial AID (C-AID) systems remains scarce.

**Objective:** Compare both AID systems regarding glucose management, patient-reported outcomes (PROs), and safety among adults with type 1 diabetes (T1D) in real-life conditions.

**Design:** Prospective, observational, non-inferiority, comparative, real-world study.

**Setting:** On-site (a diabetes clinic in Montreal) and online (a T1D registry and social media platforms) across Canada.

**Participants:** 78 adults with T1D, having used an AID system for  $\geq 3$  months, and living in Canada (26 OS-AID and 52 C-AID users).

**Measurements:** 4-week's data from a blinded continuous glucose monitor were used to assess effectiveness (primary outcome: 24h time in range % [TIR%], with a non-inferiority margin of 5%). Other outcomes included PRO measures using validated scales. Safety outcomes included time spent in hypoglycemia, severe hypoglycemia, diabetic ketoacidosis (DKA), and technical issues.

**Results:** OS-AIDs were non-inferior to C-AIDs regarding 24h TIR% (78.3% [SD 11.0] vs. 71.2% [SD 10.9], mean difference 7.2% [95% CI 1.9% to 12.5%],  $p < 0.001$ ), even after adjusting for various confounding factors. OS-AIDs spent more time in hypoglycemia ( $< 3.9$  mmol/L) than C-AIDs (3.9% [SD 3.1] vs. 1.8% [SD 1.3],  $p < 0.001$ ) and reported less fear of hypoglycemia. No severe hypoglycemia or DKA was reported in either group, with a similar occurrence rate of technical issues between groups.

**Conclusion:** OS-AIDs are safe and non-inferior to C-AIDs for TIR% among adults with T1D in real-world settings. Our findings support that both OS-AID and C-AID systems can be considered for T1D management.

**Keywords:** type 1 diabetes, automated insulin delivery system, open-source, glucose management, patient-reported outcome measures

# Table des matières

<b>Résumé .....</b>	<b>3</b>
<b>Abstract.....</b>	<b>4</b>
<b>Table des matières.....</b>	<b>5</b>
<b>Liste des tableaux .....</b>	<b>10</b>
<b>Liste des figures .....</b>	<b>11</b>
<b>Liste des sigles et abréviations .....</b>	<b>12</b>
<b>Remerciements.....</b>	<b>15</b>
<b>Chapitre 1 - Introduction.....</b>	<b>16</b>
<b>Chapitre 2 – Contexte .....</b>	<b>18</b>
2.1    Le diabète de type 1 (DT1) .....	18
2.1.1    Épidémiologie.....	18
2.1.2    Physiopathologie.....	19
2.1.3    Démarche diagnostique .....	20
2.1.3.1    Présentations cliniques et biologiques .....	20
2.1.3.2    Diagnostique biologique .....	22
2.1.4    Complications médicales.....	23
2.1.4.1    Complications aiguës.....	23
2.1.4.1.1    Hypoglycémies .....	23
2.1.4.1.2    Acido-cétose diabétique hyperglycémique .....	26
2.1.4.2    Complications chroniques.....	27
2.1.5    Complications psychologiques et comportementales .....	27
2.1.5.1    Rationnel .....	27

2.1.5.2	Aspect de qualité de vie rapportés par les PvDT1 .....	28
2.1.5.3	Retombées psychologiques de l'hypoglycémie .....	28
2.1.5.4	Troubles des conduites alimentaires .....	29
2.1.5.5	Échelles de mesures .....	29
<b>Chapitre 3 – Prise en charge du diabète de type 1 .....</b>		<b>32</b>
3.1	Objectifs de la prise en charge .....	32
3.1.1	Généralités .....	32
3.1.2	Objectifs glycémiques .....	33
3.1.2.1	HbA1c .....	33
3.1.2.2	Autosurveillance glycémique capillaire (ASGC) .....	34
3.1.2.3	Mesure continue du glucose .....	35
3.1.2.3.1	Généralités .....	35
3.1.2.3.2	Bénéfices et désavantages .....	36
3.1.2.3.3	Temps passé dans les cibles de glucose .....	37
3.2	Prise en charge nutritionnelle et comportementale .....	38
3.2.1	Nutrition .....	39
3.2.1.1	Recommandations nutritionnelles .....	39
3.2.1.2	Comptage des glucides .....	39
3.2.2	Soutien et éducation à l'autogestion du diabète (SEAGD) .....	40
3.3	Approches médicamenteuses non insuliniques .....	41
3.3.1	Immunothérapie modulatrice ou la préservation de la fonction $\beta$ .....	41
3.3.2	Thérapies adjuvantes .....	42
3.3.3	Greffe d'îlots ou de pancréas .....	42
3.4	Approches thérapeutiques basées sur l'insuline et nouvelles technologies .....	43

3.4.1	L'insuline.....	43
3.4.1.1	Généralités .....	43
3.4.1.2	Modalités d'administration.....	44
3.4.2	Les dispositifs de délivrance automatisée d'insuline (DDAI) commerciaux .....	46
3.4.2.1	Algorithmes .....	46
3.4.2.2	Prérequis à l'utilisation des DDAI hybrides commerciaux .....	47
3.4.2.3	Modèles disponibles et fonctionnalités .....	48
3.4.2.4	Efficacité, sécurité et qualité de vie .....	50
3.4.3	Les DDAI hybrides open-source .....	52
3.4.3.1	Contexte .....	52
3.4.3.2	Modèles disponibles .....	53
3.4.3.3	Fonctionnalités.....	55
3.4.3.4	Efficacité, sécurité et qualité de vie .....	57
3.4.3.5	Controverse.....	58
3.4.3.5.1	Risques liés à l'algorithme.....	59
3.4.3.5.2	Considérations légales .....	59
<b>Chapitre 4 – Préambule à notre étude.....</b>	<b>61</b>	
4.1	Question de recherche.....	61
4.2	Objectif de l'étude.....	61
4.3	Devis de l'étude.....	62
4.4	Contribution de l'étudiante.....	62
4.4.1	Projet princeps .....	62
4.4.1.1	Contribution .....	62
4.4.1.2	Rayonnement .....	63

4.4.2	Autres projets.....	64
4.4.2.1	L'hypoglycémie, ses causes et ses conséquences.....	64
4.4.2.2	Les DDAI à double hormone (insuline/glucagon) .....	65
4.4.2.3	Les DDAI simple hormone .....	65
4.4.2.4	Les thérapies adjuvantes chez les personnes vivant avec un DT1.....	65
4.4.2.5	La prévention cardio-vasculaire et rénale.....	66
4.4.2.6	Les TCA et le rôle de la variabilité glycémique.....	66
4.4.3	Bénéfices pour l'étudiante .....	66
<b>Chapitre 5 – Résultats .....</b>		<b>68</b>
<b>Chapitre 6 – Discussion .....</b>		<b>103</b>
6.1	Résultats de glucose.....	103
6.1.1	Temps passé dans la cible optimale de glucose (%TIR) .....	103
6.1.1.1	Constat .....	103
6.1.1.2	Explications.....	104
6.1.1.3	Rôle du profil du participant .....	105
6.1.2	Temps passé en hypoglycémie (%TBR) .....	106
6.2	Sécurité d'utilisation .....	107
6.2.1	Problèmes techniques.....	107
6.2.2	Soutien technique .....	108
6.2.3	Perception du risque .....	110
6.3	Qualité de vie rapportée par les participants .....	112
6.4	Atouts et limites de l'étude.....	112
6.5	Limites de l'ensemble des DDAI hybrides.....	114
6.5.1	Limitations technologiques .....	114

6.5.2	Contraintes pour l'utilisateur .....	115
6.5.3	Limitations socio-économiques .....	115
<b>Chapitre 7 – Perspectives de recherche .....</b>		<b>117</b>
<b>Chapitre 8 - Conclusion .....</b>		<b>118</b>
<b>Références bibliographiques .....</b>		<b>119</b>
<b>Annexes.....</b>		<b>141</b>

## Liste des tableaux

<b>Tableau 1.</b> – Caractéristiques des endotypes 1 et 2 du DT1 .....	21
<b>Tableau 2.</b> – Échelles de mesure des résultats rapportés par les PvDT1 concernant des aspects de leur qualité de vie.....	30
<b>Tableau 3.</b> – Les plus récents CGM non implantables actuellement disponibles .....	35
<b>Tableau 4.</b> – Paramètres standardisés issus du CGM .....	37
<b>Tableau 5.</b> – Comparatif des algorithmes des DDAI hybrides commerciaux .....	46
<b>Tableau 6.</b> – Comparatif des fonctionnalités des DDAI hybrides commerciaux disponibles au Canada à date de juin 2023.....	49
<b>Tableau 7.</b> – Compatibilité inter-composants des DDAI-OS.....	54
<b>Tableau 8.</b> – Stratégies utilisées par les utilisateurs de DDAI-OS pour naviguer les défis de l’initiation et de maintien du dispositif .....	109

## Liste des figures

<b>Figure 1.</b> – Les stades successifs d'évolution du diabète de type 1.....	20
<b>Figure 2.</b> – Répartition des causes rapportées des hypoglycémies de niveau 2 et 3 au sein du registre BETTER recueillis sur 743 participants.....	24
<b>Figure 3.</b> – Conséquences des hypoglycémies de niveau 2 et 3 en fonction du genre .....	25
<b>Figure 4.</b> – Facteurs favorisant l'apparition de TCA chez les PvDT1 .....	29
<b>Figure 5.</b> – Objectifs de temps dans les différentes cibles de glucose issues du CGM en fonction des situations cliniques .....	38
<b>Figure 6.</b> – Perspectives de développement des remplacements insulaires : passés, présents et futurs scenarios.....	43
<b>Figure 7.</b> – Composants du DDAI .....	45
<b>Figure 8.</b> – Glucose moyen durant le nyctémère chez les utilisateurs de Minimed 780G comparativement au SAP .....	51
<b>Figure 9.</b> – Motivations des PvDT1 pour l'utilisation des DDAI-OS.....	53
<b>Figure 10.</b> – Principaux DDAI-OS utilisés avec leurs composants .....	54
<b>Figure 11.</b> – Bénéfice/risque relatif pour les personnes vivant avec un diabète insulino-traité, en fonction des modalités de traitement .....	111

## Liste des sigles et abréviations

ADA: american diabetes association

ADD-QoL : audit of diabetes dependant quality of life

AID: automated insulin delivery

ASGC: autosurveillance glycémique capillaire

BETTER: behaviors, therapies, technologies and hypoglycemic risk

CD3: cluster of differentiation 3

CGM: continuous glucose monitoring

CSII: continuous subcutaneous insulin infusion

DDAI : dispositif de délivrance automatisée d'insuline

DCCT: diabetes control and complications trial

DDS: diabetes distress scale

DT1: diabète de type 1

DTSQ: diabetes treatment satisfaction questionnaire

EDIC: epidemiology of diabetes interventions and complications

FDA: food and drug administration

GABA: gamma-aminobutyric acid

GAD: glutamic acid decarboxylase

GLP-1: glucagon-like peptide 1

HAT: hypoglycemia assessment tool

HFS-II: hypoglycemia fear survey II

HLA : human leucocyte antigens

IA-2 : islet antigen-2

IOB: insulin on board

MARD: mean absolute relative difference

MPC : model predictive control

NGSP/IFCC: national glycohemoglobin standardization program/international federation of clinical chemistry and laboratory medicine

OS: open-source

PDS: professionnels de santé

PID : predictive integral derivative

PTSQ: pittsburgh sleep quality index

PvDT1 : personnes vivant avec le diabète de type 1

SAP : sensor-augmented pump

SEAGD: soutien et education à l'autogestion du diabète

SGLT2: sodium-glucose linked transporter 2

T1DE1/E2 : type 1 diabetes endotype 1/endotype 2

TCA: troubles des conduits alimentaires

UKPDS: united kingdom prospective diabetes study

ZnT8 : zinc transporter 8

%TBR: percentage of time below range

%TIR: percentage of time in range

*À Nuage, merci*

## Remerciements

**Aux membres distingués du jury**, merci de me faire l'honneur de participer à ce jury. Soyez assurés de ma sincère reconnaissance.

**À Omar**, mon époux, qui n'a pas hésité à me suivre de l'autre côté de l'Atlantique pour effectuer une énième année d'étude, sans broncher et avec joie. Merci de toujours croire en moi à l'endroit même de mes doutes.

**À mon noyau familial** (Mustapha, Sabah, Laila, Badr, Rim, Omar, Dahlia et Dina), merci pour votre soutien inconditionnel et votre amour malgré les kilomètres. Il m'a sauvé plus d'une fois.

**À ma belle-famille** (Abdelilah, Faouzia, Zineb, Simo, Ilham, Mamoun et Rita) : votre affection pour moi n'a d'égal que celle que j'ai pour vous. Merci de prendre soin de moi à chaque rencontre.

**À mes amis** (rbatis, amiénois, parisiens, lyonnais et montréalais) : merci pour tous ces moments de joie et de bonne humeur, qui me font un peu oublier tout le reste. Votre compagnie est un privilège.

**À la formidable équipe du Lab RAB de l'IRCM** : Anne Bonbon, Jo, Marie Baby et R, Delphine Gorgina, Valérie, Roxane, Elisabeth, Virginie, Florence the Rock, Zekai, Andréanne. Merci d'avoir facilité mon intégration dès les premiers jours, et d'avoir favorisé un milieu de bienveillance et de gentillesse.

**Aux participants inclus dans nos études (clinique IRCM, registre BETTER et ailleurs)** : Merci de contribuer aux avancées scientifiques en partageant votre vécu avec la maladie et en guidant nos questionnements. Votre abnégation est admirable. En écrivant ce travail, je pense à vous et à toutes les personnes vivant avec un diabète juvénile, en espérant vous faire honneur.

**À mon directeur de recherche, Rémi** : merci d'avoir donné la chance à cette jeune étudiante qui en avait marre d'être ballotée par les Flots. Tu m'as montré qu'il y avait d'autres façons de faire et tu as su dénouer la frustration que j'ai accumulé ces dernières années. Apprendre de toi et te côtoyer ces deux dernières années aura été un bonheur.

# Chapitre 1 - Introduction

Un pilier majeur de la prise en charge des pathologies chroniques est la promotion du « patient empowerment », encore appelé « autonomisation du patient »(1). Il s'agit d'instaurer une collaboration active entre professionnels de santé (PDS) et patients, de manière à habiliter ces derniers à prendre des décisions éclairées et ainsi jouer un rôle actif dans la gestion de leur pathologie. Ceci passe par la transmission des connaissances de PDS vers les patients, et par une écoute active des PDS concernant les attentes et inquiétudes individuelles afin d'y répondre de manière personnalisée. L'autonomisation des patients présente de nombreux bénéfices : une meilleure adhésion thérapeutique et comportementale (2), amenant à de meilleurs résultats cliniques (3), une réduction des coûts de santé du fait d'une gestion autonome en amont des complications (4), et une plus haute satisfaction du patient qui se retrouve acteur de sa santé, plutôt que de subir l'évolution naturelle de son affection (5).

Cette autonomisation du patient est particulièrement nécessaire dans le cadre de pathologie nécessitant une attention de tous les instants, comme le diabète de type 1 (DT1) (6). Le DT1 est une maladie auto-immune qui détruit les cellules bêta du pancréas produisant l'hormone vitale pour la régulation de la glycémie, l'insuline. Les personnes vivant avec un DT1 (PvDT1) doivent s'administrer de l'insuline tous les jours pour le restant de leur vie. Il est estimé qu'une PvDT1 effectue plus de 180 décisions thérapeutiques par jour (7). Ces décisions portent principalement sur le choix de la dose de traitement (l'insuline), qui dépend du niveau de glucose. Jusqu'à 42 facteurs peuvent être à l'origine de variations glycémiques, comme les prises alimentaires, mais aussi le cycle menstruel ou le climat (8). Autant de facteurs dont les PvDT1 doivent tenir compte afin de maintenir leur niveau de glucose dans un seuil acceptable au vu du risque de complications aiguës (par ex., l'hypoglycémie) ou chroniques (par ex., la rétinopathie) (9). De plus, les PvDT1 développent au fur et à mesure de leurs expériences une connaissance propre des spécificités de leur pathologie, rendant leurs actions thérapeutiques logiquement plus adaptées à leur situation.

De plus en plus d'options thérapeutiques pour la prise en charge du DT1 sont liées aux progrès technologiques. Les dispositifs de délivrance automatisée d'insuline (DDAI) encore appelés pancréas artificiels ou boucles fermées hybrides, ont ainsi révolutionné la prise en charge des PvDT1. Ils combinent une pompe à insuline avec un capteur de mesure continue du glucose et un logiciel qui ajuste de façon dynamique et automatique la dose d'insuline administrée par la pompe selon les données de glucose du capteur. Le cas des DDAI open-source (DDAI-OS) ou « faits-maison » nous interroge en tant que PDS sur l'étendue de cette autonomisation du patient. Les PDS sont confrontés à des personnes vivant avec un diabète qui, pour des raisons variées, prenant souvent source dans leur frustration avec leur prise en charge actuelle, composent leur propre DDAI à l'aide d'une communauté active en ligne (10). En effet, les DDAI-OS répondent à des besoins non satisfaits par les versions commerciales actuelles de DDAI, comme le besoin de transparence de l'algorithme utilisé, d'accessibilité (coûts, absence de couverture médicale ou longs délais de mise sur le marché) ou la flexibilité de personnalisation des paramètres du DDAI. Les PDS sont partagés entre leur volonté de favoriser l'autonomie et l'équité d'accès à des technologies innovantes, et leurs craintes quant à la sécurité de ces systèmes qu'ils ne maîtrisent pas et qui n'ont pas connus les étapes traditionnelles de mise sur le marché. Les sociétés savantes n'encouragent pas leur utilisation, et restent mitigées sur la nature du soutien apporté aux utilisateurs. Face à l'augmentation du nombre d'utilisateurs des DDAI-OS (plus de 9 000 dans le monde en 2020) (11) et l'approbation récente de Tidepool Loop, une solution de DDAI-OS, en janvier 2023 par la Food and Drug Administration (FDA)(12), nous nous devons de nous y intéresser. Un consensus international sur ce sujet, émettant des conseils pratiques pour les PDS afin de soutenir leurs patients utilisateurs, a également été émis (13).

Ainsi au cours du projet de recherche exposé dans ce mémoire, nous avons cherché à évaluer, en vie réelle et prospectivement, si les DDAI-OS étaient efficaces, sécuritaires et amélioreraient la qualité de vie des PvDT1, comparativement à leurs équivalents actuels, les DDAI commerciaux. Il s'agit de la première étude comparative observationnelle prospective jamais réalisée entre les deux familles de PA. Cette question de recherche a été élaborée en collaboration avec des patients-partenaires du registre de PvDT1 canadien BETTER (14), qui ont permis de préciser les critères de jugement les plus pertinents pour leur vie quotidienne.

## Chapitre 2 – Contexte

### 2.1 Le diabète de type 1 (DT1)

#### 2.1.1 Épidémiologie

En 2022, 8,75 millions de personnes vivaient avec le DT1 dans le monde, principalement aux États-Unis, en Inde et au Brésil. Il a été estimé que 62% des cas nouvellement diagnostiqués concernent des personnes âgées de plus de 20 ans (15). Cette pathologie n'est donc plus seulement l'apanage des jeunes enfants ou adolescents. Au Canada, presque 300 000 personnes vivent avec un DT1 (15). Par ailleurs de manière inquiétante, la prévalence du DT1 est en augmentation : ainsi, un modèle prédictif estime qu'en 2040, jusqu'à 17,4 millions de personnes pourraient vivre avec cette pathologie mondialement (soit un doublement de la prévalence en moins de 20 ans), avec une prévalence plus élevée dans les pays à faibles ressources (16). Plusieurs hypothèses sont avancées pour expliquer cette observation, bien que les causes exactes restent pour l'instant en majorité méconnues : de l'exposition environnementale (pollution, alimentation maternelle et individuelle, exposition solaire, etc.), au mode de vie (par ex., augmentation de la prévalence de l'obésité et du surpoids) en passant par l'immunomodulation médiée par le microbiote cutané et intestinal (16).

Par ailleurs, des données préoccupantes provenant des États-Unis font état d'une augmentation en incidence de complications sévères du diabète depuis 2010 (par ex., amputations de membres ou événements cardiovasculaires) alors même que l'on observe des progrès considérables dans les thérapeutiques proposées (17). Les potentielles justifications de cette tendance sont une hétérogénéisation phénotypique des PvDT1 avec l'adjonction de comorbidités non favorables (par ex., obésité pouvant concerner 38% PvDT1)(18), et un accès aux soins optimaux limité et/ou une inertie thérapeutique pour de nombreuses catégories de populations. À noter toutefois que ces résultats sont issus d'analyse de registres nationaux ne faisant pas la distinction selon le type de diabète, et sont donc à interpréter avec prudence.

Ainsi, le DT1 est une problématique significative de santé publique, pouvant engendrer des coûts importants pour le patient et la société dans laquelle il vit, en plus de contribuer à l'altération de la qualité de vie des PvDT1.

### **2.1.2 Physiopathologie**

Le DT1 est une pathologie durant laquelle un processus auto-immun destructeur cible les cellules  $\beta$  de Langerhans sécrétrices d'insuline, localisées dans le pancréas. Ce processus est principalement médié par des cellules T immunitaires auto-réactives, même si l'implication d'autres acteurs immunitaires a été décrite (19). La destruction des cellules  $\beta$  est à l'origine d'une carence profonde ou absolue en insuline et d'une dysrégulation métabolique en résultant. L'insuline est une hormone anabolisante favorisant l'utilisation des stocks énergétiques cellulaires à des fins de production d'énergie, cette dernière étant nécessaire pour de multiples processus enzymatiques et cellulaires (762 gènes régulés)(20) et plus généralement au fonctionnement physiologique du corps humain.

Des causes génétiques et environnementales sous-tendent l'activation auto-immunitaire envers les cellules  $\beta$  de Langerhans. La moitié des PvDT1 présentent une prédisposition génétique, liée aux gènes codant pour les antigènes leucocytaires humains de type 1 et 2 (HLA). Ces antigènes font partie du complexe majeur d'histocompatibilité, différenciant les cellules du soi et du non-soi. Ainsi, dans le cadre du DT1, la présence d'un variant HLA (comme les variants HLA-DR3 et DR4 dans les populations d'origine caucasienne)(21) aboutit à une reconnaissance anormale de cellules autrement saines par les cellules immunitaires, activant ainsi le processus d'auto-immunité. Les causes environnementales peuvent inclure des infections (ex. entérovirus)(22) ou des anomalies de microbiote intestinal possiblement reliés à certains nutriments (23). Une complexité se rajoute quand on sait que les facteurs environnementaux interagissent avec le patrimoine génétique individuel, pouvant réprimer ou favoriser l'expression de certains gènes d'intérêt (24).

## 2.1.3 Démarche diagnostique

### 2.1.3.1 Présentations cliniques et biologiques

Les stades d'évolution du DT1 sont représentés dans la figure 1. Le stade d'évolution conditionne également la symptomatologie présentée par le patient. Brièvement, l'assaut immunitaire sur les cellules  $\beta$  se traduit au niveau plasmatique par l'augmentation d'auto-anticorps dosables (ex. GAD65, ZNT8, IA-2 ou anti-insuline), bien que chez une fraction des PvDT1, aucune signature de type anticorps ne soit retrouvée (25). Lorsque cet assaut est asymptomatique, tant sur le plan clinique que biologique (absence d'hyperglycémie ou d'intolérance au glucose), il s'agit du stade 1 d'évolution. Lorsque seul des indicateurs biologiques sont perturbés, il s'agit du stade 2. Le stade symptomatique correspond au stade 3 d'évolution de la maladie (26).

**Figure 1.** – Les stades successifs d'évolution du diabète de type 1



*Tiré de la Fondation de la Recherche sur le Diabète Juvenil (FRDJ)(27)*

La présentation clinique habituelle du DT1 est classiquement « explosive », se manifestant par un syndrome polyuro-polydipsique, une asthénie et un amaigrissement inhabituel et rapide. Ceci est le reflet du tarissement plus ou moins rapide de la production insulinaire, reflété par les taux de peptide-C fortement abaissés voire indétectables (28). Le peptide-C est un peptide de connexion incorporé dans la proinsuline et secrété de façon équimolaire avec l'insuline, son clivage rend l'insuline active. L'organisme a alors recours à des stratégies de compensation de l'hyperglycémie ambiante : en favorisant la sécrétion urinaire du glucose et la polydipsie à visée

diluante, et en utilisant d'autres substrats énergétiques (par ex. les lipides), ce qui aboutit à la fois à un amaigrissement et à la circulation de corps acides que sont les cétones.

Les PvDT1 présentent toutefois une certaine hétérogénéité clinique et biologique. Sur le plan clinique, il est observé dans le DT1 un âge de survenu de la maladie inconstant (pouvant aller de la naissance à plusieurs décennies), une réponse à l'immunothérapie modulatrice (par ex. Teplizumab) variable (29) et une présentation clinique initiale (par ex., dépendamment de l'ethnie)(30) différente. Sur le plan biologique, il existe une hétérogénéité des acteurs de l'agression auto-immune dirigée vers les îlots de Langerhans (19), de même que la sécrétion résiduelle d'insuline (reflété par les taux de peptide-C)(28) ou le degré d'insulinorésistance (31). Afin de mieux représenter cette diversité, des chercheurs ont proposé deux endotypes de DT1, dont les différences sont représentées dans le tableau 1 ci-dessous (32).

**Tableau 1. – Caractéristiques des endotypes 1 et 2 du DT1**

<b>Endotype</b>	<b>T1DE1</b>	<b>T1DE2</b>
<b>Âge au diagnostic</b>	<7 ans	>13 ans
<b>Auto-immunité</b>	Haut pourcentage d'infiltration insulaire par les cellules T CD8+ et par les cellules B CD20+	Faible ou très faible pourcentage d'infiltration insulaire par les cellules T CD8+ et par les cellules B CD20+
<b>Anomalies des cellules bêta</b>	Ratio pro-insuline/C-peptide élevé Faible pourcentage de cellules contenant de l'insuline Maturation anormale	Ratio pro-insuline/C-peptide élevé Haut pourcentage d'îlots contenant de l'insuline (>50%)
<b>Réponse à l'immunothérapie modulatrice</b>	Oui	Plus faible
<b>Association avec d'autres pathologies</b>	Maladie cœliaque	Thyroïdite auto-immune
<b>Sous-groupe de DT1 associé</b>	/	Latent Autoimmune Diabetes in Adults

*Adapté de Redondo et al (32).*

Cette approche par endotypes est toutefois controversée, car basée sur des analyses immunohistochimiques de pancréas partiels, en majorité post-mortem, chez des PvDT1 ayant eu une durée d'évolution du DT1 le plus souvent prolongée, ce qui pourrait ne pas refléter les dommages immunologiques initiaux permettant de discriminer plus précisément les endotypes. Cependant, l'identification de ces endotypes pourrait conditionner la prise en charge thérapeutique (par ex. la décision d'instaurer une immunothérapie suspensive ou d'utiliser des traitements oraux ou injectables non insuliniques), et s'inscrit dans une démarche de médecine de précision encouragée dans la prise en charge du DT1 (33).

### 2.1.3.2 Diagnostic biologique

Le diagnostic du DT1, outre la symptomatologie initiale évocatrice, repose principalement sur la mesure de la glycémie veineuse, à jeun ou après stimulation glucidique. Les lignes directrices de Diabète Canada, ainsi que l'American Diabetes Association (ADA) recommande par exemple l'utilisation des critères ci-dessous (34,35):

- Glycémie veineuse à jeun  $\geq 126$  mg/dL (7,0 mmol/L, après au moins 8h de jeûne)
- Glycémie veineuse  $\geq 200$  mg/dL (11,1 mmol/L), 2 heures après test d'hyperglycémie provoquée oral (75g)
- HbA1c  $\geq 6,5\%$  (48 mmol/mol)

Le diagnostic est obtenu si le patient présente au moins 2 des critères ci-dessous (simultanément ou espacés dans le temps), ou présente des signes cliniques d'hyperglycémie associée à une glycémie veineuse  $\geq 200$  mg/dL (11,1 mmol/L).

Le diagnostic étiologique repose sur le dosage d'auto-anticorps : les anticorps anti-insuline, anti GAD65 (enzyme cytoplasmique permettant la production de GABA, neurotransmetteur favorisant la sécrétion auto et paracrine de l'insuline, et seul dosage disponible au Québec), anti-ZnT8 (transporteur de zinc au sein des vésicules intracellulaires contenant de l'insuline, permettant sa maturation), et anti-IA-2 (récepteur cellulaire modulant la signalisation intracellulaire conduisant à l'exocytose de l'insuline) (34).

## 2.1.4 Complications médicales

L'exposition chronique à l'hyperglycémie, la variabilité glycémique et l'insulinothérapie est à l'origine de potentielles complications pour les PvDT1 (9,36).

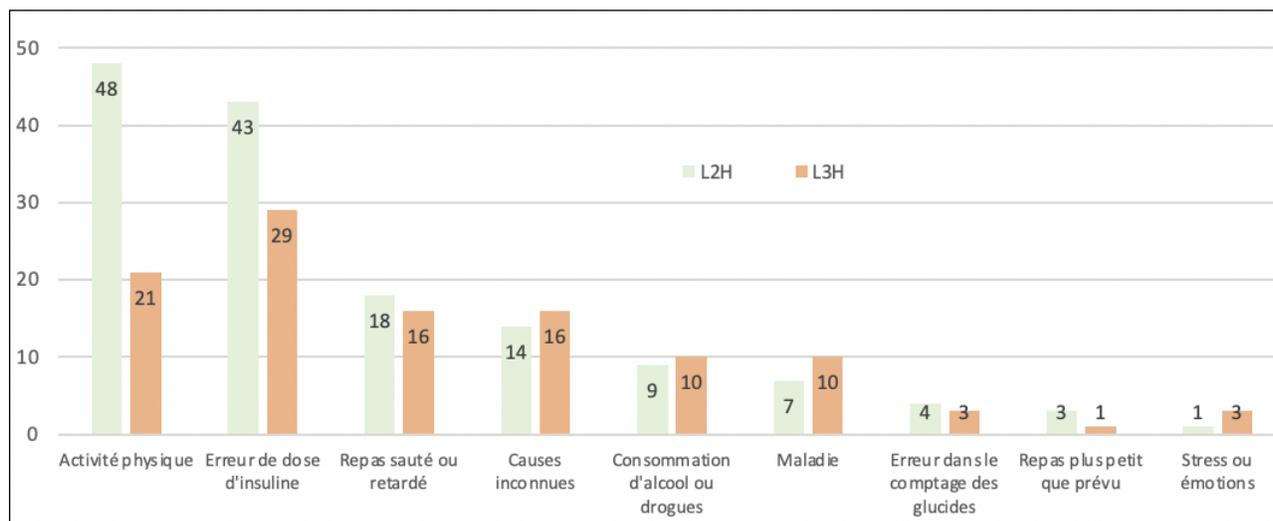
### 2.1.4.1 Complications aiguës

#### 2.1.4.1.1 Hypoglycémies

L'hypoglycémie iatrogène fait regrettamment partie intégrante de la vie des PvDT1, car l'ajustement insulinique au plus près de leurs besoins n'est actuellement pas optimal, bien que des progrès aient été réalisés en la matière. Cette conséquence est favorisée par l'intensification thérapeutique (37), et se traduit par l'apparition de symptômes adrénergiques (sueurs, tremblements, palpitations, anxiété, faim, nausées) pouvant aller jusqu'à des symptômes neuroglucopéniques (confusion, paralysies, aphasie, coma voire décès) si l'hypoglycémie est profonde et prolongée.

Les causes de l'hypoglycémies sont diverses. Les travaux de notre équipe (données non publiées) illustrés dans la figure 2 ci-dessous, ont retrouvé que la principale cause d'hypoglycémie de niveau 2 (<54 mg/dL ou <3,0 mmol/L) rapportée par les PvDT1 était l'activité physique. Dans 14 à 16% des cas, la cause n'a pas pu être identifiée.

**Figure 2.** – Répartition des causes rapportées des hypoglycémies de niveau 2 et 3 au sein du registre BETTER recueillis sur 743 participants



*Notes : Les résultats sont présentés en pourcentage. Un même participant peut rapporter une ou plusieurs causes d'hypoglycémie.*

*Abréviations : L2H, hypoglycémie de niveau 2 (<3.0 mmol/L); L3H, hypoglycémie de niveau 3 (sévère)*

Les sociétés savantes distinguent trois niveaux d'hypoglycémie (38) :

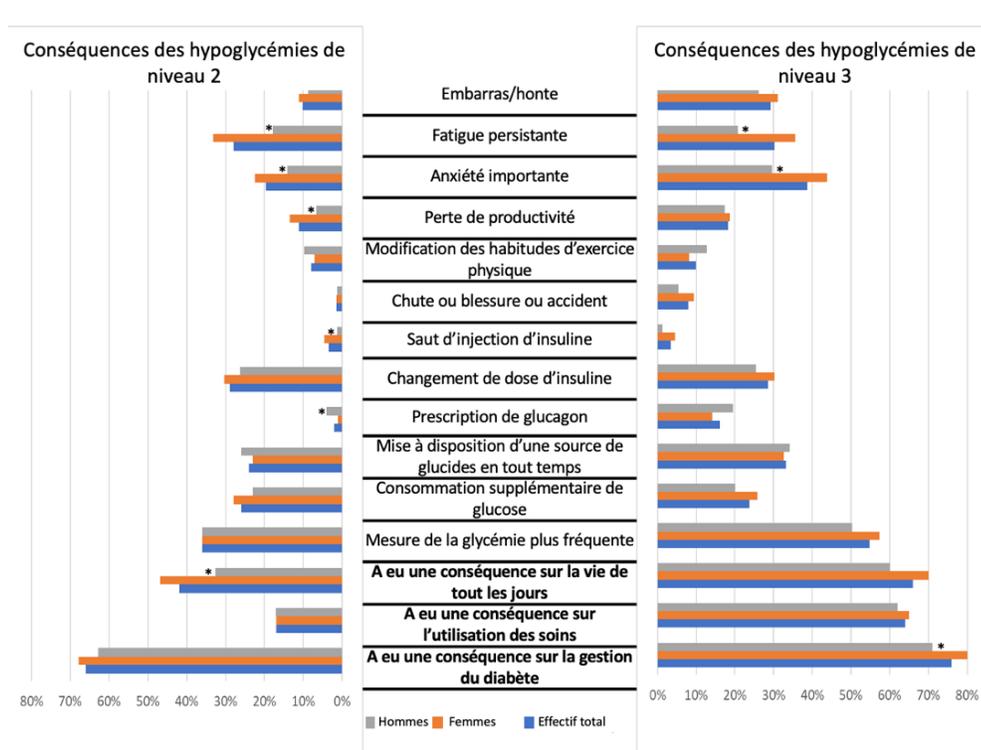
- *Hypoglycémie de niveau 1* : glycémie ou glucose <70 mg/dL (3,9 mmol/L) mais ≥54 mg/dL (3.0 mmol/L), indépendamment de la présence de symptomatologie.
- *Hypoglycémie de niveau 2* : glycémie ou glucose <54 mg/dL. Cette limite correspond au seuil d'apparition de symptômes neuroglucopéniques, en absence de sensibilité réduite aux hypoglycémies.
- *Hypoglycémie sévère* : altération cognitive et/ou physique nécessitant une assistance tierce, quel que soit le niveau de glycémie ou de glucose.

Des données de vie réelle rapportées par notre équipe, révèlent que dans une cohorte canadienne de 900 PvDT1, 15% des participants ont rapporté avoir vécu une hypoglycémie sévère dans l'année précédente (avec une médiane de 2 épisodes annuels par patient exposé), et 81% une hypoglycémie de niveau 2 dans le mois précédent, alors même que 87% des participants utilisaient des technologies du diabète récentes (capteurs de mesure continu du glucose ou Continuous Glucose Monitoring [CGM] et/ou pompes à insuline). Les femmes ont également

rapporté plus d'hypoglycémies de niveau 2 et nocturnes que les hommes (39). Ces données épidémiologiques sont concordantes avec celles d'autres études de plus grandes envergures, comme l'étude Hypoglycemia Assessment Tool (HAT) réalisée sur plus de 8000 PvDT1 européens (40).

Les hypoglycémies, quel que soit leur niveau, peuvent engendrer de nombreuses conséquences sur les PvDT1, avec des différences observées entre les genres (figure 3). En effet, elles peuvent occasionner des répercussions physiques (chutes et traumatismes), cardiovasculaires (par ex., arythmies), cognitives (altérations cognitives), sur la santé mentale (par ex., peur des hypoglycémies), sur l'intégration sociale (par ex., autorisation de conduite automobile, stigmatisation), et des modifications de gestion de diabète (41). L'hypoglycémie iatrogène est la principale barrière à l'atteinte des objectifs glycémiques, et est donc indirectement responsables d'épisodes d'hyperglycémie (41).

**Figure 3.** – Conséquences des hypoglycémies de niveau 2 et 3 en fonction du genre



Tiré de Talbo & Lebbar et al (39). \* différences statistiquement significatives.

La survenue d'hypoglycémies itératives peut entraîner chez les PvDT1 une altération de leur perception des symptômes de l'hypoglycémie. Cette altération peut engendrer une prise en charge plus tardive de l'hypoglycémie et majore significativement le risque d'hypoglycémie sévère, jusqu'à 6 fois plus (42,43). Elle concernerait 20% des PvDT1 lorsque mesurée par le score de Gold (39,44). Les conséquences psychologiques de l'hypoglycémie seront abordées dans le volet « complications psychologiques » ci-dessous.

#### 2.1.4.1.2 *Acido-cétose diabétique hyperglycémique*

Lorsque l'insulinémie est très inférieure aux besoins de couverture glycémique, l'organisme puise dans ses réserves non glucidiques, telles que les protéines ou les lipides. L'oxydation lipidique à visée de production énergétique engendre des déchets acides que sont les cétones, et expose les PvDT1 au risque d'acido-cétose diabétique. Cliniquement, les symptômes hyperglycémiques (par ex., syndrome polyuro-polydipsique) peuvent s'associer à une symptomatologie digestive de type nausées, douleurs abdominales et vomissements et à une perte de poids rapide (reflet de l'insulinoréquérance par l'utilisation d'autres substrats). Dans le registre canadien BETTER, 5% rapportaient un épisode d'acido-cétose diabétique hyperglycémique dans la dernière année (45). Ces proportions semblent toutefois en réduction du fait d'une meilleure prise en charge du DT1 (46).

Les étiologies d'acido-cétoses diabétiques hyperglycémiques sont les affections intermittentes (majorant rapidement et aléatoirement les besoins insuliniques), et les oublis ou problèmes d'administration insulinique (par ex., cathéter de pompe à insuline défectueux)(47).

À noter qu'avec l'avènement des inhibiteurs des SGLT2 (traitement favorisant l'élimination urinaire du glucose excédant avec bénéfices de protection cardio-rénale), bien qu'ils ne soient pour l'instant pas recommandés chez les PvDT1, l'acido-cétose diabétique peut se présenter sur un mode euglycémique (48).

#### 2.1.4.2 Complications chroniques

L'exposition chronique à l'hyperglycémie peut occasionner chez les PvDT1 des complications chroniques de type micro ou macrovasculaires (9,49).

Les complications microvasculaires incluent la néphropathie, la rétinopathie et la neuropathie diabétique. A titre d'illustration, la néphropathie diabétique touche 20 à 40% des PvDT1 (50), le plus souvent après 10 ans d'évolution. La rétinopathie est la principale cause de cécité chez les adultes entre 20 et 74 ans dans les pays favorisés (51). La neuropathie diabétique pourrait concerner au moins 13% des PvDT1 (52). Les complications des extrémités, aussi appelées « pied diabétique », sont également une complication microvasculaire avec une part macrovasculaire (notamment en présence d'artériopathie oblitérante des membres inférieurs), favorisant l'apparition de lésions cutanées et d'infection qui peuvent mener à une amputation périphérique (51).

Les complications macrovasculaires correspondant aux atteintes des gros vaisseaux et incluent les cardiopathies ischémiques (par ex., infarctus du myocarde), artériopathies oblitérantes périphériques et pathologies cérébro-vasculaires (53). En effet, les PvDT1 ont un risque multiplié jusqu'à 3 fois de complications macrovasculaires comparativement à une population sans diabète (54). La présence de comorbidités de type hypertension artérielle et néphropathie accentue nettement ce risque (53).

### **2.1.5 Complications psychologiques et comportementales**

#### 2.1.5.1 Rationnel

Le DT1 est une pathologie chronique, pour l'instant incurable, nécessitant une attention de tous les instants de la part des PvDT1, et un contact régulier avec le monde médical. En effet, les PvDT1 doivent ajuster leur dose d'insuline en fonction multiples facteurs, et en particulier les prises alimentaires (par ex., calcul des glucides) ou les activités (par ex., activité physique), prévues ou pas. Une gestion hasardeuse de ce dosage peut occasionner sur le court terme des

complications aiguës que sont l'hypoglycémie ou l'acido-cétose diabétique, et sur le long terme la survenue de complications chroniques engendrant de potentielles limitations physiques. La charge mentale de gestion journalière, qui vient s'ajouter au quotidien des PvDT1, occasionne des conséquences psychosociales variées défavorables, en plus de mener à de moins bons résultats glycémiques (55).

#### 2.1.5.2 Aspect de qualité de vie rapportés par les PvDT1

La prévalence de la dépression est jusqu'à 3 fois plus élevée chez les PvDT1 que la population générale, surtout chez les femmes, les minorités ethniques et les personnes à plus faible revenu (55,56). La détresse liée au diabète, définie comme les émotions négatives vécues par les personnes vivant avec un diabète, est rapportée par 42% des PvDT1 (57), confirmé par nos travaux (39). Il existe également une altération de la qualité du sommeil (par ex., à cause d'une peur et/ou une survenue d'hypoglycémie nocturne) estimée chez presque 60% des PvDT1 interrogés par cette étude multicentrique (58).

#### 2.1.5.3 Retombées psychologiques de l'hypoglycémie

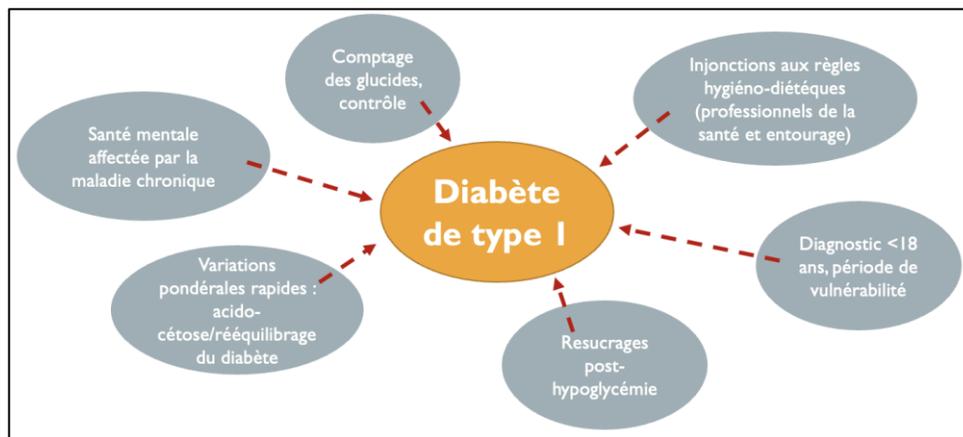
Des complications psychologiques spécifiques à l'hypoglycémie sont également à mentionner, comme la peur excessive de l'hypoglycémie. Sa présence est associée à un risque plus élevé d'hypoglycémies parfois sévères, d'altérations de la qualité de vie, et limite souvent l'intensification thérapeutique et les modifications bénéfiques d'habitudes de vie (par ex., pratique de l'exercice physique) (59,60). Dans la cohorte BETTER, notre équipe a observé que 51% des PvDT1 rapportaient une peur de l'hypoglycémie significative selon les critères de Hajos et al (39,61). Comme pour de nombreuses complications psychologiques, il semble exister un déséquilibre entre les sexes (pourcentage de femmes rapportant une peur excessive de l'hypoglycémie de 61% vs 43% pour les hommes dans notre étude) (39).

#### 2.1.5.4 Troubles des conduites alimentaires

Les troubles des conduites alimentaires ou TCA (incluant l’anorexie mentale, la boulimie et l’hyperphagie boulimique) sont plus fréquents chez les PvDT1 que dans la population générale, pouvant toucher jusqu’à 21% des PvDT1, particulièrement chez les adolescentes et jeunes adultes (62). En plus de la souffrance psychologique engendrée, les TCA s’accompagnent d’une dégradation des paramètres glycémiques (63). Une entité spécifique au DT1 a été identifiée au sein des TCA, il s’agit de la restriction ou l’omission volontaire d’insuline, à visée de perte pondérale, pouvant toucher 4 à 58% des PvDT1 (64).

Plusieurs facteurs contribueraient à l’émergence des TCA chez les PvDT1, et sont résumés dans la figure 4. La variabilité glycémique a été suggérée comme possible facteur explicatif, et une étude conduite par notre équipe en partenariat avec une équipe de l’université Laval (ville de Québec) est en cours afin de vérifier cette hypothèse (65).

**Figure 4.** – *Facteurs favorisant l’apparition de TCA chez les PvDT1*



#### 2.1.5.5 Échelles de mesures

Afin d’identifier les différents volets possiblement altérés de la qualité de vie des PvDT1, il est essentiel d’avoir recours à des échelles de mesures validées. Ceci permet de favoriser la reproductibilité et la comparaison des résultats dans différentes études, et d’évaluer l’évolution

dans le temps au gré des modifications thérapeutiques et de l'évolution de la pathologie. Plusieurs échelles existent (66). Le tableau 2 résume les caractéristiques des principales échelles, qui sont celles également utilisées dans l'étude faisant l'objet de ce mémoire. L'ensemble de ces échelles bénéficient d'une validation linguistique en langue française.

**Tableau 2.** – *Échelles de mesure des résultats rapportés par les PvDT1 concernant des aspects de leur qualité de vie*

Échelles	Objectifs	Notation
<b>Hypoglycemia Fear Survey II (HFS-II)</b>	Identifier une peur de l'hypoglycémie excessive	<ul style="list-style-type: none"> <li>→ Contient deux sous-échelles évaluant le comportement (15 items) et l'inquiétude (18 items)</li> <li>→ Plus le score total (maximum 132) est élevé, plus il y a une peur excessive de l'hypoglycémie.</li> <li>→ Un score de &gt;3 dans un item de la sous-échelle d'inquiétude a été proposé comme seuil significatif (61)</li> </ul>
<b>Pittsburgh Sleep Quality Index</b>	Identifier une qualité du sommeil altérée	<ul style="list-style-type: none"> <li>→ Contient 19 items (score total de 21) se combinant pour donner 5 composantes (durée, efficacité, latence, troubles et qualité subjective du sommeil, utilisation d'hypnotiques et dysfonction journalière)</li> <li>→ Une qualité altérée du sommeil est établie si le score total est &gt;5</li> </ul>
<b>Score de Gold</b>	Identifier une altération significative de la perception des hypoglycémies	<ul style="list-style-type: none"> <li>→ Question ouverte : « Savez-vous quand vos hypoglycémies débutent » ? Échelle de 1 à 7 (1 = toujours, 7 = jamais)</li> <li>→ Perception altérée si score total <math>\geq 4</math></li> </ul>
<b>Score de Clarke</b>	Identifier une altération significative de la perception des hypoglycémies	<ul style="list-style-type: none"> <li>→ 8 items évaluant l'expérience individuelle avec l'hypoglycémie</li> <li>→ Perception altérée si score total <math>\geq 4</math></li> </ul>
<b>Diabetes Scale</b>	Identifier une détresse élevée liée au diabète	<ul style="list-style-type: none"> <li>→ 17 items réparties en 4 sous-échelles évaluant le fardeau émotionnel, la détresse vécue en rapport avec le médecin, avec le traitement et interpersonnelle.</li> <li>→ Détresse modérée si score total entre 2 et 2,9, élevée si score total <math>\geq 3</math></li> </ul>

<b>Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire</b>	Évaluer la satisfaction au traitement instauré	<ul style="list-style-type: none"> <li>→ 8 items pour un score total de 36, explorant la satisfaction au traitement, la flexibilité, la praticité, la compréhension du diabète, la recommandation du traitement à autrui et la volonté de le poursuivre.</li> <li>→ Plus le score total est élevé, plus la satisfaction au traitement est grande.</li> </ul>
<b>Audit of Diabetes Dependent Quality of Life</b>	Évaluer la qualité de vie générale	<ul style="list-style-type: none"> <li>→ Constitué de deux sous-échelles : qualité de vie globale et impact du diabète dans des aspects spécifiques (19 aspects dont loisirs, travail, voyages et vacances, santé physique, vie de famille, relations sociales et intimes, et la confiance en soi)</li> <li>→ Score entre -9 et +3</li> <li>→ Plus le score est abaissé, plus la qualité de vie est altérée</li> </ul>

Nous allons maintenant nous intéresser à la prise en charge du DT1 dans le chapitre suivant.

# Chapitre 3 – Prise en charge du diabète de type 1

## 3.1 Objectifs de la prise en charge

### 3.1.1 Généralités

La prise en charge du DT1, du fait de sa complexité, doit être personnalisée (basée sur les besoins individuels de la PvDT1) et pluridisciplinaire (67). L'objectif de la prise en charge du DT1 est de prévenir ou de retarder la survenue des complications liées à la maladie tout en favorisant la qualité de vie et l'autonomie des PvDT1 (ses préférences, valeurs et objectifs).

Outre la prise en charge des retombées psychosociales qui ne sera pas abordée dans le présent mémoire, une gestion glycémique optimale est nécessaire. En effet, des essais historiques tels que le DCCT ou l'EDIC ont depuis longtemps démontré qu'un strict contrôle des niveaux de glucose permettait une réduction significative du risque de complications chroniques et de mortalité globale (9). L'intensification thérapeutique avait cependant engendré une augmentation du risque hypoglycémique et une tendance à la prise pondérale (37). Les technologies récentes d'administration insulinaire et de CGM ont permis toutefois de réduire le risque hypoglycémique dans un contexte de traitement intensifié (68,69).

Par ailleurs, la prévention du risque cardiovasculaire et rénal fait partie intégrante des soins prodigués. Ceci inclut, outre une bonne gestion glycémique, la prescription d'hypocholestérolémiants (avec les statines en première ligne), de traitements néphroprotecteurs et anti-hypertenseurs (bloqueurs de récepteur de l'angiotensine et inhibiteurs de l'enzyme de conversion) et l'instauration de règles hygiéno-diététiques (par ex., activité physique régulière, nutrition optimisée) (50,53). Notre équipe a démontré sur une cohorte canadienne de plus de 900 PvDT1 qu'une majorité des PvDT1 recevaient les traitements cardiovasculaires et rénaux indiqués dans leur situation clinique, bien que quelques sous-groupes de patients étaient en reste (par ex., les PvDT1 jeunes avec une ou des complications

microvasculaires pour la prescription de statine) (70). La prise en charge précise de ces leviers d'action ne sera pas décrite dans le présent mémoire.

### **3.1.2 Objectifs glycémiques**

#### **3.1.2.1 HbA1c**

L'hémoglobine glyquée ou HbA1c est le paramètre historique permettant l'évaluation et la surveillance de l'équilibre du DT1. L'HbA1c est le reflet de l'exposition plasmatique au glucose, par glycation continue de l'hémoglobine présente dans les globules rouges. La durée de vie des globules rouges étant de 8 à 12 semaines, l'HbA1c reflète l'exposition au glucose des 2 à 3 mois précédents le dosage, avec toutefois un impact plus important des 6 dernières semaines (71).

Ce paramètre est le seul à ce jour à avoir démontré une corrélation avec la survenue de complications micro- ou macrovasculaires du diabète au travers de large cohortes prospectives comme la DCCT/EDIC et l'UKPDS (9,72), et en fait donc un objectif thérapeutique majeur pour les PvDT1. Ces études ont en outre permis de déterminer les objectifs d'HbA1c à atteindre afin de limiter ces complications. Les principales sociétés savantes s'accordent à recommander une HbA1c inférieure à 7% pour les adultes non enceintes, et inférieure à 7.5% chez les enfants, dans la majorité des cas (73). Ces objectifs peuvent être personnalisés en fonction de l'existence de comorbidités et/ou de complications du diabète, de l'âge et de la présence ou du risque hypoglycémique. De manière préoccupante, seulement 20 à 30% des PvDT1 adultes atteignent les objectifs d'HbA1c (14,74).

L'HbA1c présente toutefois plusieurs écueils. L'HbA1c étant déterminée par la vitesse de renouvellement des globules rouges, tout processus susceptible de l'altérer peut faire varier le dosage final. Ainsi, l'anémie, l'éthylisme chronique ou la grossesse sont des facteurs pouvant faire sur- ou sous-estimer l'HbA1c réelle (75). Des déterminants ethniques existent également: les PvDT1 d'origine afro-caribéenne ont en moyenne une HbA1c plus élevée de 0,4%, comparativement à des sujets caucasiens, pour un même glucose moyen obtenu par CGM, en l'absence de facteurs confondants. De plus, les variations inter-individuelles d'HbA1c au sein

d'une même ethnie peuvent être plus grandes qu'entre individus d'ethnies différentes (76). Enfin, l'HbA1c est par définition une moyenne d'exposition au glucose, et ne renseigne pas sur les fluctuations horaires et journalières de la glycémie, et ne peut donc pas servir d'outil pour l'ajustement thérapeutique insulinique chez les PvDT1 (77).

### 3.1.2.2 Autosurveillance glycémique capillaire (ASGC)

L'ASGC a longtemps été la fondation sur laquelle les PvDT1 et des PDS reposaient leurs décisions thérapeutiques. En effet, l'ASGC permet aux PvDT1 d'identifier les variations glycémiques extrêmes (par ex. l'hypoglycémie), de vérifier que leur correction est effective (par ex., ASGC après resucrage ou après injection d'une insuline prandiale), d'adapter la dose d'insuline en fonction de la glycémie préprandiale ou en situation d'urgence. La fréquence d'ASGC optimale varie entre 4 et 6 fois par jour, voire plus en fonction des situations (par ex., durant l'activité physique)(78).

Cependant, l'adhérence à l'ASGC peut être aléatoire. En effet, le manque de praticité ou le regard d'autrui constituent des barrières à leur utilisation (79). Par ailleurs, l'ASGC ne donne qu'un aperçu partiel des variations glycémiques horaires. Les décisions thérapeutiques qu'elles engendrent sont donc plus réactives que proactives.

L'ASGC est recommandée en association à d'autres paramètres d'évaluation de la glycémie, comme l'HbA1c et le temps passé dans la cible optimale de glucose issu du CGM. Pour les PvDT1 non enceintes, il est recommandé que la glycémie préprandiale soit entre 80 et 130 mg/dL (4,4–7,2 mmol/L), et au pic postprandial (1 à 2 heures après le début du repas) <180 mg/dL (10,0 mmol/L) (73). L'ASGC est particulièrement utile lorsque le CGM est imprécis, est en cours de synchronisation, nécessite calibration et toute situation où la vitesse de variation du glucose est élevée (situations où les CGM manquent habituellement de précision du fait du délai d'imprégnation interstitiel en glucose).

### 3.1.2.3 Mesure continue du glucose

#### 3.1.2.3.1 Généralités

L'avènement des technologies de mesure continue du glucose interstitiel (CGM) a considérablement transformé la perspective des PvDT1 et des PDS sur la pathologie, étant jusque-là cantonnés à l'ASGC. Actuellement, une grande variété de CGM est disponible sur le marché (tableau 3), avec des durées d'utilisation de 7 à 14 jours, allant jusqu'à 180 jours pour un CGM implantable non disponible au Canada (80). Il existe deux types de CGM : flash (nécessite balayage par le patient pour visualiser et stocker les données de glucose) ou en temps-réel (mesure et visualisation des données de glucose en continu).

**Tableau 3.** – *Les plus récents CGM non implantables actuellement disponibles*

	Type	Durée de vie du capteur	Date de mise sur le marché É-U.	MARD	Compatibilité possible avec DDAI	Calibrations capillaires nécessaires
<b>Free Style Libre 2 (Abott)</b>	Flash/temps réel	14 jours	2020	9,3%	Prochainement	Non
<b>Free Style Libre 3 (Abott)</b>	Temps réel	14 jours	2023	7,9%	Prochainement	Non
<b>Dexcom G6 (Dexcom)</b>	Temps réel	10 jours	2018	9,0%	Oui	Non
<b>Dexcom G7 (Dexcom)</b>	Temps réel	10 jours	2022	8,2%	Oui	Non
<b>Guardian Sensor 3 (Medtronic)</b>	Temps réel	7 jours	2016	8,7%	Oui	Oui (3 à 4/j)
<b>Guardian Sensor 4 (Medtronic)</b>	Temps réel	7 jours	2023	ND	Oui	Non

*Abréviations: MARD, mean absolute relative difference (erreur relative à la moyenne)*

La précision des CGM peut être mesurée grâce au MARD (Mean Absolute Relative Difference), qui correspond à la différence moyenne en pourcentage entre le glucose mesuré par le CGM et la glycémie plasmatique de référence concomitante. Plus le MARD est faible, plus la concordance est forte et le CGM est fiable. Il est considéré qu'un MARD  $\leq 10\%$  est satisfaisant, car une diminution au-delà apporte peu de bénéfice sur l'amélioration de l'équilibre glycémique (81).

### 3.1.2.3.2 *Bénéfices et désavantages*

Les CGM lorsqu'ils sont portés de manière consistante, améliorent l'équilibre du glucose comparativement à l'ASGC, avec une réduction de l'HbA1c en moyenne de 0,3% à 1,0%. Cette amélioration concerne aussi bien les patients traités par pompes à insuline automatisée ou par multi-injection, les personnes vivant avec un DT1 ou un diabète de type 2 insulino-traité ou pas, et indépendamment de l'âge (82–86). Ils contribuent également à réduire les hypoglycémies, par détection et par anticipation des épisodes (68), et améliorent significativement des paramètres de qualité de vie tels que la détresse liée au diabète ou la peur de l'hypoglycémie (87,88).

Les CGM ont permis aux PDS et aux PvDT1 d'avoir accès à une quantité importante de données de glucose jusque-là méconnues par L'ASGC, et que l'on peut classer en deux niveaux: d'une part les données de glucose et sa cinétique immédiate permettant la prise de décision rapide et adaptée par le patient (gestion essentiellement réactive), et d'autre part les courbes d'évolution du glucose sur les heures/jours précédents et les autres paramètres de CGM (par ex., les temps dans et en dehors de la cible), permettant une analyse rétrospective et plus générale de l'équilibre du diabète (gestion proactive). Cette disponibilité de données a largement contribué à la personnalisation des soins.

Les CGM présentent quelques inconvénients. La dermatite de contact concerne tous les dispositifs attachés à la peau, dont les CGM (jusqu'à 29% des utilisateurs, dont 19% en arrêtent l'utilisation) (89). De plus, les valeurs de glucose annoncées par un CGM peuvent être en retard par rapport à la glycémie réelle, notamment lorsqu'il existe des variations glycémiques rapides (90). Par ailleurs, le coût de ces dispositifs peut limiter l'accessibilité, notamment lorsqu'il n'existe pas de couverture par les assurances publiques et/ou privées. Au Québec, les différents types de CGM sur le marché sont couverts par les assurances. Enfin, les utilisateurs peuvent se sentir dépassés par le flux d'informations de glucose continu, ou peuvent présenter une fatigue face aux alarmes du CGM.

### 3.1.2.3.3 Temps passé dans les cibles de glucose

Les dernières recommandations d'objectifs glycémiques incluent les paramètres issus des CGM, qui sont résumés dans le tableau 4 ci-dessous. Le pourcentage de temps passé dans la cible de glucose (% Time In Range) correspond à la proportion de temps pendant laquelle le glucose mesuré par le CGM se situe dans la plage cible définie pour un contrôle glycémique optimal (le plus souvent de 3.9 à 10.0 mmol/L).

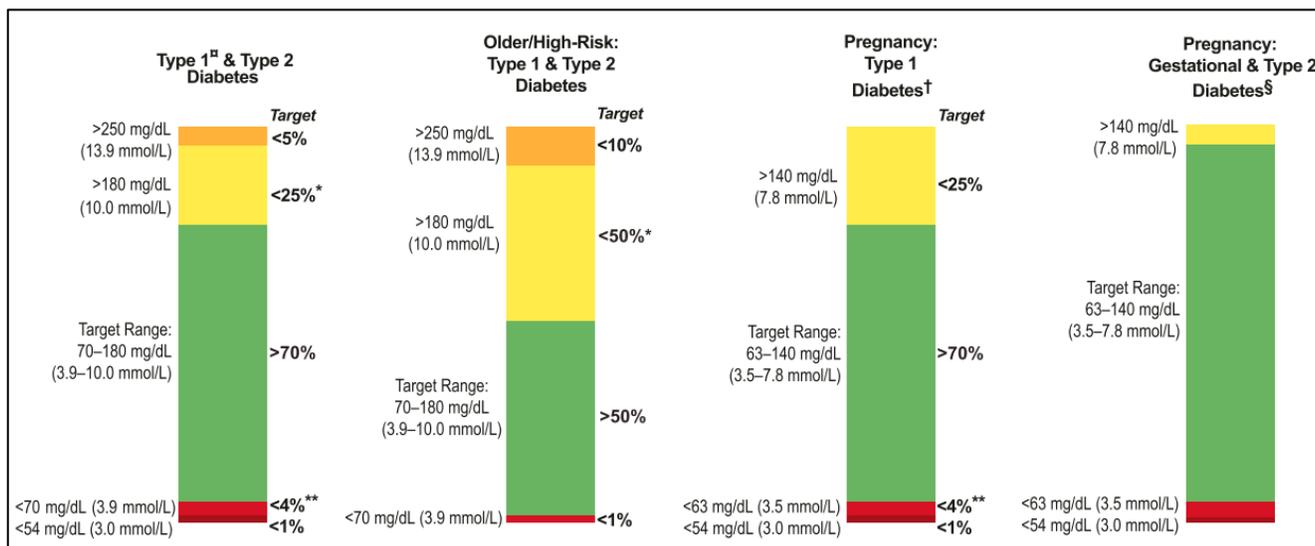
**Tableau 4. – Paramètres standardisés issus du CGM**

<b>1. Nombre de jours où le capteur est porté</b>	14 jours sont recommandés
<b>2. Pourcentage de temps d'activité du CGM</b>	70% des données de 14 jours sont recommandés
<b>3. Moyenne du glucose</b>	
<b>4. Glucose Management Indicator</b>	Estimateur de l'HbA1c basée sur la moyenne du glucose
<b>5. Variabilité glycémique estimée par le Coefficient de Variation (CV)</b>	Objectif de CV ≤ 36%
<b>6. Pourcentage de temps passé au-dessus de 250 mg/dl (&gt; 13,9 mmol/L)</b>	Hyperglycémie de niveau 2
<b>7. Pourcentage de temps passé entre 180 et 250 mg/dl (10,1 à 13,9 mmol/L)</b>	Hyperglycémie de niveau 1
<b>8. Pourcentage de temps passé dans la cible 70-180 mg/dl (3,9 à 10,0 mmol/L)</b>	Temps optimal dans la cible de glucose
<b>9. Pourcentage de temps passé entre 54 et 69 mg/dl (3,8 à 3,0 mmol/L)</b>	Hypoglycémie de niveau 1
<b>10. Pourcentage de temps passé en dessous de 54 mg/dl (&lt; 3,0 mmol/L)</b>	Hypoglycémie de niveau 2

*Adapté de "Glycemic Targets: Standards of Care in Diabetes—ADA 2023" (73).*

Les objectifs de temps dans les cibles sont présentés ci-dessous (figure 5).

**Figure 5. – Objectifs de temps dans les différentes cibles de glucose issues du CGM en fonction des situations cliniques**



*Tiré de Battelino et al. (38).*

Pour une grande partie des PvDT1, l’objectif de temps passé dans la cible optimale de glucose (% Time in Range ou TIR%, 70 à 180 mg/dL ou 3,9 à 10,0 mmol/L) est de 70%. Une augmentation de 10% du TIR% correspond à une baisse de 0,8% de l’HbA1c (91). Des études transversales et de cohortes ont démontré l’association du TIR% avec le risque de survenue de complications microvasculaires (92,93) et potentiellement de complications macrovasculaires (94). Cependant, des études de plus robuste devis sont nécessaires afin d’établir une relation de cause à effet.

### 3.2 Prise en charge nutritionnelle et comportementale

La prise en charge non médicamenteuse du diabète inclue la thérapie nutritionnelle, le soutien et l’éducation à l’autogestion du diabète, l’activité physique régulière, l’arrêt du tabac, les conseils d’hygiène de vie et la prise en charge psychosociale (6). Nous allons en détailler quelques-uns de ces leviers d’action ci-dessous.

## 3.2.1 Nutrition

### 3.2.1.1 Recommandations nutritionnelles

L'objectif de l'optimisation nutritionnelle est de favoriser le maintien d'un poids corporel physiologique, d'atteindre ou de maintenir un équilibre glycémique optimal et de réduire les risques de comorbidités associées au diabète (par ex. hypertension artérielle ou dyslipidémie). Cet objectif doit être personnalisé en fonction des attentes et besoins des PvDT1 (6). L'optimisation nutritionnelle a démontré sa capacité de réduire l'HbA1c de 1,0 à 1,9% chez les PvDT1 ayant bénéficié de conseils nutritionnels (95). Cependant, les preuves actuelles ne sont pas suffisantes pour recommander un régime alimentaire particulier chez les PvDT1 (95). En attendant, il est recommandé de favoriser la consommation de fruits et légumes non-féculents, de minimiser les sucres ajoutés et les céréales raffinées et de choisir des aliments complets plutôt que des produits ultra-transformés. Le contenu des repas recommandé en termes de macronutriments reste similaire à celui de la population générale (96).

### 3.2.1.2 Comptage des glucides

Le comptage des glucides ou insulinothérapie fonctionnelle est une compétence acquise par les PvDT1 permettant d'évaluer le contenu glucidique d'une prise alimentaire, afin de calculer la dose d'insuline à administrer lors du repas. Les glucides sont les principaux déterminants de l'élévation de la glycémie postprandiale, bien que l'ensemble des macronutriments y jouent un rôle non négligeable (97). La pratique du comptage des glucides réduirait l'HbA1c de 0,35% comparativement à l'absence de comptage, en plus d'améliorer des paramètres de qualité de vie des PvDT1 (flexibilité de choix alimentaires sans craintes de répercussions glycémiques), d'après un essai randomisé contrôlé sur 6 mois réalisée chez des PvDT1 utilisant des pompes à insuline (98). La réduction de l'HbA1c pourrait atteindre jusqu'à 1% dans l'étude DAFNE (99).

Le comptage des glucides constitue un des prérequis à l'utilisation des DDAI hybrides actuels (100). Cependant afin que ces technologies soient performantes, le PvDT1 doit estimer

adéquatement le contenu en glucides de son repas, ce qui n'est pas toujours aisé. Ainsi, une étude transversale a trouvé que les PvDT1 tendaient à sous-estimer le contenu glucidique de leur repas d'en moyenne 20g (101). Or une estimation erronée de plus de 20g peut impacter péjorativement la glycémie postprandiale (102). De plus, il existe des barrières à l'utilisation du comptage des glucides comme le temps consacré à compter les glucides en particulier dans un contexte social, ou plus généralement l'accessibilité à la formation sur cette technique (103). Une éducation thérapeutique régulière est nécessaire afin de favoriser l'utilisation optimale du comptage des glucides.

Une simplification du comptage peut constituer une perspective. Cependant, un essai récent de non-infériorité réalisé sur 30 PvDT1 utilisant un DDAI hybride et ayant duré 3 semaines n'a pas retrouvé de non-infériorité entre la simplification du comptage et le comptage des glucides traditionnel. Ainsi, une évaluation du contenu glucidique de type faible (<30g), moyen (entre 30 et 60g), élevé (entre 60 et 90g) et très élevé (>90g) était inférieure au comptage des glucides traditionnel en termes de %TIR (70,5% vs 74,1%,  $p=0,78$  pour la non-infériorité), avec un temps passé en hypoglycémie <70 mg/dL ou <3.9 mmol/L (% Time Below Range % ou %TBR) similaire entre les deux groupes (1,6% vs 1,4%) (104).

### **3.2.2 Soutien et éducation à l'autogestion du diabète (SEAGD)**

L'objectif du SEAGD est de « favoriser la prise de décision éclairée, les comportements d'autosoins, la capacité à trouver des solutions efficaces et adaptées aux défis rencontrés, et la collaboration active avec l'équipe soignante » (6). Elle est définie comme une intervention qui requiert de la personne qu'elle participe activement à la surveillance des paramètres de sa santé et aux décisions connexes en s'appuyant sur ses connaissances et ses compétences. Cette approche a démontré de nombreux bénéfices chez les personnes vivant avec un diabète sur :

- La gestion glycémique et la santé : une HbA1c plus faible (3)
- La qualité de vie améliorée (5)
- Les coûts des soins qui sont plus faibles (4)

Elle fait accroître les connaissances personnelles sur la maladie et fait partie intégrante du « patient empowerment » (ou capacité d'auto-gestion). L'avènement des technologies de l'information (par ex., applications d'autogestion) (105) et de gestion du diabète (par ex., CGM avec données de glucose rétrospectives permettant rétroaction) ont facilité l'implantation du SEAGD, bien qu'il semble que peu de patients n'y ai recours pour l'instant (seulement 7% des bénéficiaires de Medicare éligibles au SEAGD aux États-Unis le reçoivent) (106).

### **3.3 Approches médicamenteuses non insuliniques**

#### **3.3.1 Immunothérapie modulatrice ou la préservation de la fonction $\beta$**

La prévention de l'apparition du DT1, notamment chez les personnes prédisposées est désormais envisageable. Ainsi, une meilleure compréhension de la physiopathologie du DT1 a permis d'identifier des possibles cibles immunologiques. Plusieurs thérapies immunosuppressives ou immunomodulatrices existent ce jour. Nous pouvons citer le Teplizumab, un anti-CD3 (récepteur à la surface des cellules T autoréactives), qui a démontré sa capacité à retarder l'apparition du DT1 (médiane de 2 ans) lorsqu'administré au stade 2 d'évolution du diabète (107). Un autre traitement moins dispendieux, le vérapamil (calcium-bloqueur qui vient bloquer l'expression de la thioredoxin-interacting protein, protéine favorisant l'apoptose des cellules  $\beta$ ), a démontré une préservation du peptide-C chez des enfants et adolescents nouvellement diagnostiqués DT1 (108). Il existe toutefois une variabilité de réponses thérapeutiques en fonction du profil des PvDT1, ce qui nécessite de plus amples recherches. A noter que la préservation de la fonction  $\beta$  n'a pas été observée avec l'initiation précoce d'une insulinothérapie intensive comme le DDAI(109).

### **3.3.2 Thérapies adjuvantes**

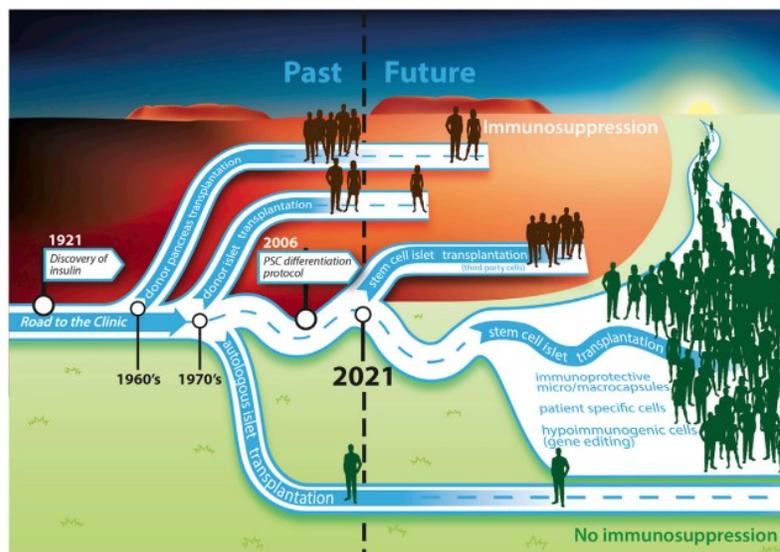
Les thérapies adjuvantes comme les agonistes du GLP-1 ou les inhibiteurs du SGLT2 ont démontré leurs effets hypoglycémisants et protecteurs cardiovasculaires et rénaux chez les personnes vivant avec un diabète de type 2 (110). Elles ne sont pour l'instant pas recommandées pour les PvDT1, alors mêmes que des études ont démontrés des bénéfices, principalement pour l'amélioration du contrôle glycémique et la perte de poids (111,112). Ceci est expliqué par le risque de survenue d'effets indésirables, principalement l'acido-cétose diabétique euglycémique pour les inhibiteurs du SGLT2 (48). L'étude transversale menée par notre équipe (non publiés) au sein du registre BETTER a retrouvé que 15,5% des PvDT1 utilisaient des thérapies adjuvantes, principalement chez ceux présentant des complications et/ou un risque cardiométabolique élevé, ce qui a probablement motivé leur prescription.

Seul le Pramlintide (analogue de l'amylin, co-sécrété avec l'insuline endogène, jouant un rôle dans la vidange gastrique et l'inhibition de la sécrétion de glucagon post-prandial) est approuvé dans certains pays comme thérapie adjuvante du DT1 (113).

### **3.3.3 Greffe d'îlots ou de pancréas**

Actuellement, plusieurs approches de remplacement insulaire sont possibles. La transplantation de pancréas total ou d'îlots pancréatiques allogéniques, bien que permettant une insulino-indépendance de quelques années, est contrebalancé par la nécessité d'une immunosuppression à vie et par le nombre limité des donneurs d'organe. Plus récemment, des perspectives d'utilisation de cellules souches différenciées en cellules endodermiques pancréatiques, avec une encapsulation pour une protection immunologique des îlots, ou encore des cellules souches hypo-immunogéniques ne nécessitant pas d'immunosuppression chez l'hôte, sont en cours de développement et semblent prometteurs (114). La figure 6 illustre ce parcours de développement.

**Figure 6.** – Perspectives de développement des remplacements insulaires : passés, présents et futurs scenarios



Tiré de Koning et al. (114).

### 3.4 Approches thérapeutiques basées sur l'insuline et nouvelles technologies

#### 3.4.1 L'insuline

##### 3.4.1.1 Généralités

La destruction progressive auto-immune des cellules  $\beta$  entraîne la dépendance à l'insuline exogène chez les PvDT1. Actuellement, cette insuline est de type recombinante humaine. Des modifications structurales biochimiques ont permis de modifier sa durée d'action (115), de sorte que nous disposons actuellement d'insulines avec une action ultra-rapide (2 à 3 heures, par ex. fast aspart insuline), rapide (3 à 4 heures, par ex. aspart insuline), lente (24 heures, par ex. insuline glargine), ultra-lente (36 heures, par ex. insuline degludec) voire hebdomadaire avec la nouvelle insuline icodec (116).

### 3.4.1.2 Modalités d'administration

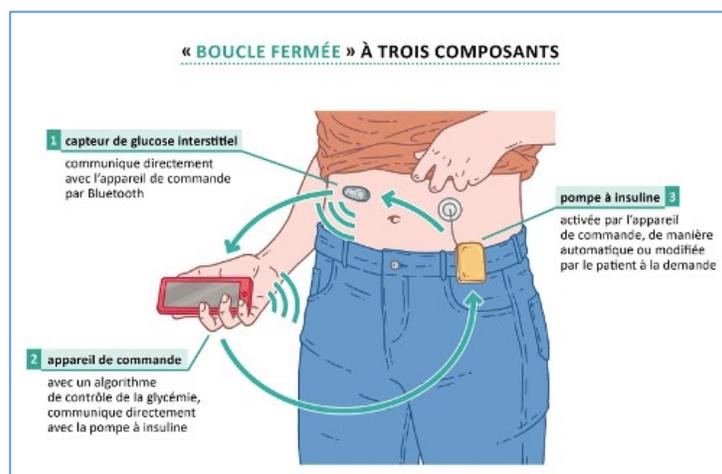
L'insuline peut être administrée en sous cutanée de plusieurs manières différentes:

- En multi-injection : le patient s'injecte avec une insuline lente pour couvrir les besoins nycthéméraux, et plusieurs fois par jour de l'insuline rapide pour couvrir la période prandiale.
- En pompe à insuline non automatisée (Continuous Subcutaneous Insulin Infusion ou CSII) : la pompe à insuline contient de l'insuline rapide seulement dont le patient peut faire varier les débits au cours de la journée, ce qui est particulièrement utile lorsqu'il existe des périodes où le besoin insulinique est variable (lors d'un phénomène de l'aube ou en cas de maladie). De même, les bolus prandiaux sont programmés et donnés directement de la pompe, et leur vitesse et modalité d'administration peuvent être programmés en fonction de la nature du repas (bolus « dual wave » ou prolongé). L'insuline est administrée via un cathéter inséré dans la peau et lié à la pompe par une tubulure, ou via un cathéter contenu dans un dispositif directement inséré sur la peau (« pompes sans fils », par ex., Omnipod). La plupart des études comparant les CSII avec la multi-injection d'insuline retrouvent une amélioration d'environ 0,3% de l'HbA1c et une réduction des hypoglycémies sévères (117).
- En pompe à insuline couplée à un CGM (Sensor-Augmented Pump ou SAP) : ce type de pompe à insuline « communique » avec un capteur CGM porté simultanément par le patient, de sorte que la pompe est capable de diminuer ou d'arrêter l'infusion insulinique en cas d'hypoglycémie ou de risque hypoglycémique dans les prochaines 30 min prédit par le CGM. Cette technologie a démontré sa capacité à améliorer l'équilibre glycémique (118) tout en réduisant le risque d'hypoglycémie sévère (69). Ainsi, l'intensification thérapeutique n'engendre plus systématiquement un risque d'hypoglycémie. A noter que la définition de SAP varie en fonction des auteurs, certains estimant qu'un SAP est une utilisation simultanée d'un CGM et d'un CSII, sans communication obligatoire entre les deux dispositifs.

→ En boucle fermée hybride ou dispositifs de délivrance automatisée d'insuline (DDAI) ou Automated Insulin Delivery systems (AID) : la notion d'automatisation partielle est introduite dans cette nouvelle génération de dispositifs délivrant de l'insuline. En plus d'avoir les fonctions d'un SAP, les DDAI disposent d'un algorithme capable de moduler l'infusion insulinaire toutes les 5 à 10 min en fonction des variations glycémiques, et ceci de manière automatisée (119). Le DDAI est dit « hybride » car pour le moment, la gestion des doses d'insuline prandiales est à la discrétion du patient, qui doit se reposer sur le comptage des glucides et ses spécificités propres (ratio insuline/glucides et sensibilité à l'insuline) pour déterminer la quantité d'insuline prandiale à administrer. La figure 7 schématise le fonctionnement des PA.

A noter que pour les dispositifs d'infusion sous-cutanée d'insuline (les DDAI et pompes SAP ou CSII), du fait de l'administration d'insuline rapide uniquement, tout défaut de tubulure ou de cathéter peut aboutir à une interruption de l'infusion, mettant l'utilisateur à risque d'hyperglycémie et d'acido-cétose diabétique.

**Figure 7. – Composants du DDAI**



*Tiré de la Fédération Française des Diabétiques (120)*

Nous allons parler plus en détail ci-dessous des DDAI hybrides. Nous distinguons deux types de DDAI: le DDAI commercial (c.à.d., conçu par un groupe industriel et ayant suivi toutes

les étapes standards de mise sur le marché), et le DDAI open-source (DDAI-OS) ou « fait-maison », qui lui a été conçu par des PvDT1 pour des PvDT1, et dont l'usage est non homologué.

### 3.4.2 Les dispositifs de délivrance automatisée d'insuline commerciaux

#### 3.4.2.1 Algorithmes

Comme vu précédemment, un DDAI hybride est constitué d'un CGM, d'une pompe à insuline et d'un algorithme qui permet l'adaptation en temps réel de l'infusion insulinique. Les DDAI hybrides utilisent principalement 3 types d'algorithmes de fonctionnement pour définir l'infusion insulinique (121), décrits dans le tableau 5 ci-dessous.

**Tableau 5. – Comparatif des algorithmes des DDAI hybrides actuellement disponibles**

	<b>Proportional Integral Derivative PID</b>	<b>Model Predictive Control MPC</b>	<b>Fuzzy logic</b>
<b>Fonctionnement</b>	Basé sur la différence entre le glucose mesuré et souhaité (= erreur)  <b>Proportional:</b> erreur au T0 <b>Integral:</b> somme des erreurs précédentes (6h) <b>Derivative:</b> vitesse de changement entre les deux dernières erreurs	Basé sur la personnalisation d'un modèle dynamique mathématique de la physiologie de la régulation du glucose et al pharmacodynamie de l'insuline	Basé sur une suite de règles qui imitent les connaissances et le raisonnement de cliniciens expérimentés
<b>Avantages</b>	Concept simple à mettre en place Similaire à la physiologie pancréatique	Fonctionnement proactif Plusieurs contraintes sur le systèmes pour la sécurité du patient (doses maximales)	Fonctionnement proactif Précis
<b>Inconvénients</b>	Fonctionnement réactif (peu adapté aux changements rapides)	Les contraintes rendent le système moins agressif sur le contrôle glycémique	Coût de l'entretien
<b>PA hybrides</b>	Medtronic 670G/770G/780G	Tandem Control-IQ, Omnipod 5, DBLGI, CamAPS FX	

La majorité des DDAI hybrides commerciaux actuels utilisent l'algorithme MPC (Model Predictive Control), ou des variations de cet algorithme. Les algorithmes MPC seraient également plus efficaces que les algorithmes de type PID (Proportional Integral Derivative) sur le contrôle glycémique d'après une méta-analyse (122). Les DDAI basés sur un algorithme de type fuzzy logic sont pour l'instant cantonnés au stade de recherche. Le coût de leur entretien (du fait de la

complexité de l'algorithme, du temps consacré au développement et à la maintenance) reste élevé.

#### 3.4.2.2 Prérequis à l'utilisation des DDAI hybrides commerciaux

Le DDAI hybride commercial a besoin, pour fonctionner de manière optimale, d'un certain nombre d'informations sur la personne l'utilisant (100), dépendamment du modèle utilisé :

→ La sensibilité à l'insuline : il s'agit d'un indicateur qui informe de la capacité de l'insuline à réduire le taux de glucose. Il est spécifique pour chaque PvDT1, et peut varier dans la journée.  
Exemple : 1 unité d'insuline fait baisser le taux de glucose de 50 mg/dL

→ Les ratios insuline/glucides : défini comme le nombre d'unité d'insuline pour couvrir un nombre de gramme de glucides ingérés lors du repas.

→ Teneur glucidique du repas que le patient évalue grâce au comptage des glucides

→ La durée d'insuline active qui détermine l'agressivité de l'algorithme en lui permettant de calculer l'insuline à bord (Insulin On Board ou IOB). En effet, si la durée d'insuline active programmée est courte, le système peut se libérer des contraintes intrinsèques pour délivrer plus d'insuline, car il considérera qu'y a moins d'IOB. Ceci est à distinguer de la durée d'action de l'insuline, qui est le reflet de la pharmacodynamie réelle de l'insuline soit habituellement 5 à 7 heures.

→ Débits basaux habituels, en cas de sortie de mode automatique. Ceci est particulièrement utile avec le DDAI hybride Minimed 670G, où des sorties du mode automatique sont fréquentes (123).

→ Dose totale d'insuline utilisée des 3 à 7 derniers jours antérieurement à l'initiation du PA

Ces renseignements sont utiles pour permettre au DDAI hybride de fonctionner le plus efficacement possible, notamment pour la gestion des bolus prandiaux et des bolus automatiques en cas d'hyperglycémie momentanée. Récemment, un nouveau DDAI complètement automatisé a été approuvé par la FDA et nécessite uniquement le poids du patient pour son utilisation (124).

#### 3.4.2.3 Modèles disponibles et fonctionnalités

Dans ce paragraphe, nous allons décrire les principales fonctionnalités des DDAI hybrides disponibles au Canada. A noter que le premier DDAI hybride commercial mis sur le marché est le Medtronic 670G en 2016. Depuis, plusieurs DDAI hybrides commerciaux ont vu le jour : DBLG1 (Diabeloop, 2018, non disponible au Canada et aux USA), T:slim Control-IQ (Tandem, 2019), CamAPS FX (CamDiab, 2020, non disponible au Canada), Minimed 770G et 780G (Medtronic, 2020 et 2022), et Omnipod 5 (Insulet, 2022, non disponible au Canada, mise sur le marché prévue fin 2023/début 2024). Le tableau 6 est un comparatif des grandes spécificités des systèmes actuellement disponibles au Canada.

**Tableau 6. – Comparatif des fonctionnalités des DDAI hybrides commerciaux disponibles au Canada à date de juin 2023**

	<b>MiniMed 670G/770G (Medtronic)</b>	<b>MiniMed 780G (Medtronic)</b>	<b>T:slim Control-IQ (Tandem)</b>
<b>CGM</b>	Guardian 3 7 jours 2 à 4 calibrations / jour	Guardian 4 7 jours Pas de calibration	Dexcom G6 10 jours Calibration optionnelle
<b>Algorithme</b>	PID	PID	MPC
<b>Objectif de glucose</b>	120 mg/dL (6,7 mmol/L) fixe	Choix : 100 mg/dL (5,6 mmol/L), 110 mg/dL (6,1 mmol/L) ou 120 mg/dL (6,7 mmol/L)	Choix d'une plage idéale : 112 à 160 mg/dL (6,2 to 8,9 mmol/L)
<b>Bolus automatiques (de correction)</b>	Non	Oui Maximum 12/heure	Oui Maximum 1/heure et hors mode sommeil
<b>Durée d'insuline ajustable</b>	Oui (3 à 4 heures)	Oui (2 à 4 heures)	Non (fixée à 5 heures)
<b>Bolus prolongés</b>	Oui Duo ou carré	Oui Duo ou carré	Oui Bolus étendu
<b>Autres fonctionnalités</b>	<b>Objectif temporaire:</b> 150 mg/dL (8,3 mmol/L)	<b>Objectif temporaire:</b> 150 mg/dL (8,3 mmol/L) <b>Détection de bolus prandial manqué</b>	<b>Objectif temporaire pour le sommeil :</b> 112.5 à 120 mg/dL (6,2 to 6,7 mmol/L) <b>Objectif temporaire pour l'activité physique:</b> 140 à 160 mg/dL (7,8 to 8,9 mmol/L)
<b>Communication avec la plateforme de déchargement de données</b>	Carelink (à l'initiative de l'utilisateur)	Carelink (automatique)	Glooko (à l'initiative de l'utilisateur)
<b>Images</b>			

*Adapté de Moshe, Nimri et al (125).*

Certaines fonctionnalités intéressantes des DDAI hybrides commerciaux actuellement disponibles sont décrites ci-dessous :

- Bolus automatiques de correction : l'algorithme administre un bolus de correction lorsque le taux de glucose est supérieur à un seuil dépendamment des modèles de PA. Sa fréquence d'administration et son contenu en insuline est variable en fonction des modèles, et se base principalement sur l'IOB et la sensibilité à l'insuline. Ils sont particulièrement utiles en cas de sous-estimation de la dose d'insuline prandiale ou de retard d'administration. L'utilisation des bolus de correction est associée à de meilleurs résultats glycémiques (126).
- Ajustement de la durée d'insuline active : il est possible de moduler cette durée afin de rendre l'algorithme plus agressif, notamment si la possibilité de bolus automatique existe. Il est recommandé d'utiliser une durée d'insuline active courte, si le profil du patient le permet (par ex., 2 heures pour le DDAI hybride Minimed 780G) (100).
- Assistant bolus : permet de proposer un bolus prandial en fonction de spécificités du patient (sensibilité à l'insuline, ratios, IOB, contenu glucidique).
- Les objectifs temporaires : nous opterons pour un objectif temporaire haut en cas d'activité physique afin d'éviter les hypoglycémies, ou au contraire un objectif bas durant le sommeil où la glycémie est moins à risque d'instabilité.

Les paramètres permettant de rendre le système plus agressif sur le contrôle glycémique (cibles glycémiques plus basses, bolus automatiques de correction, ajustement de la durée d'insuline active) et de maintenir les actions engagées dans le temps (temps passé en boucle fermé) sont les principaux vecteurs d'efficacité de ces systèmes.

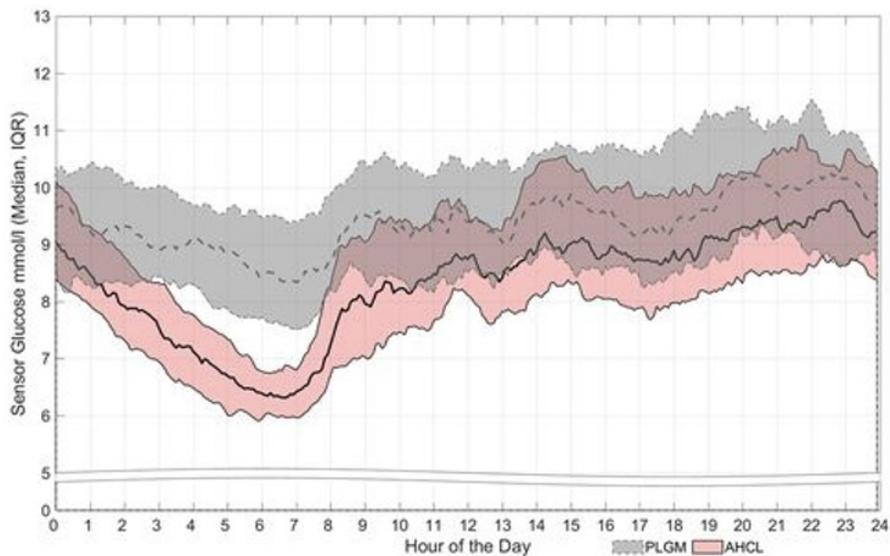
#### 3.4.2.4 Efficacité, sécurité et qualité de vie

L'ensemble des études sur le sujet, aussi bien observationnelles qu'interventionnelles, s'accordent à dire qu'il existe un bénéfice à l'utilisation des DDAI hybrides commerciaux en

termes de contrôle glycémique comparativement aux autres modalités de traitement, et ceci chez une variété de PvDT1 avec un effet observé dès leur initiation (126–132). Ces systèmes sont les plus performants chez les PvDT1 ayant un contrôle glycémique non optimal avant l’initiation du DDAI (c’est à dire, un TIR% faible et/ou une HbA1c élevée), et particulièrement en période nocturne (129,133)(figure 8). L’utilisation de ces systèmes amène une réduction d’HbA1c entre 0,3 et 0,5% et un gain de TIR% de 9 à 16% en fonction des comparateurs (131,134,135). Une récente étude rétrospective sur 8 ans sur les données de plus de 15 000 consultations médicales d’adultes vivant avec un DT1, a retrouvé une réduction de 0,74% sur l’HbA1c après initiation d’un DDAI (136). Ce gain est expliqué par une réduction du temps passé en hyperglycémie et en hypoglycémie. Ceci est particulièrement important quand on sait qu’un gain de TIR% de 5% suffit à réduire le risque de certaines complications microvasculaires (91,137).

La figure 8 illustre l’amélioration du glucose moyen avec l’utilisation d’un DDAI hybride commercial, le Minimed 780G, comparativement à sa version SAP (134). Ce type de courbe avec un profil amélioré surtout la nuit avec un DDAI est retrouvée dans tous les essais comparant un DDAI hybride et un SAP.

**Figure 8.** – *Glucose moyen durant le nyctémère chez les utilisateurs de Minimed 780G comparativement au SAP*



*Abréviations: PLGM, predictive low glucose management; AHCL, advanced hybrid closed loop*

L'autre bénéfice des DDAI hybrides concerne la réduction de l'hypoglycémie. En effet, une étude rétrospective concernant le DDAI T:slim Control-IQ (Tandem) sur les données annuelles de plus de 9000 utilisateurs PvDT1 a retrouvé une stabilisation du %TBR de niveau 1 et de niveau 2 à 1,0 et 0,15% respectivement, avec une réduction après initiation de 0,9% de l'hypoglycémie de niveau 1 comparativement au groupe contrôle (SAP) (131,138). Aucun épisode d'hypoglycémie sévère n'a été observé durant l'essai pivot de 6 mois de ce DDAI hybride (138).

En termes de qualité de vie, l'utilisation de DDAI hybrides s'accompagne d'une stabilisation ou d'une amélioration de certains paramètres de qualité de vie tels que rapportés par les PvDT1. Ainsi, quelques études rapportent une réduction de la peur de l'hypoglycémie, une amélioration de la qualité du sommeil, une réduction de la détresse liée au diabète et une amélioration de la perception de l'hypoglycémie (127,139,140).

### **3.4.3 Les dispositifs de délivrance automatisée d'insuline hybrides open-source**

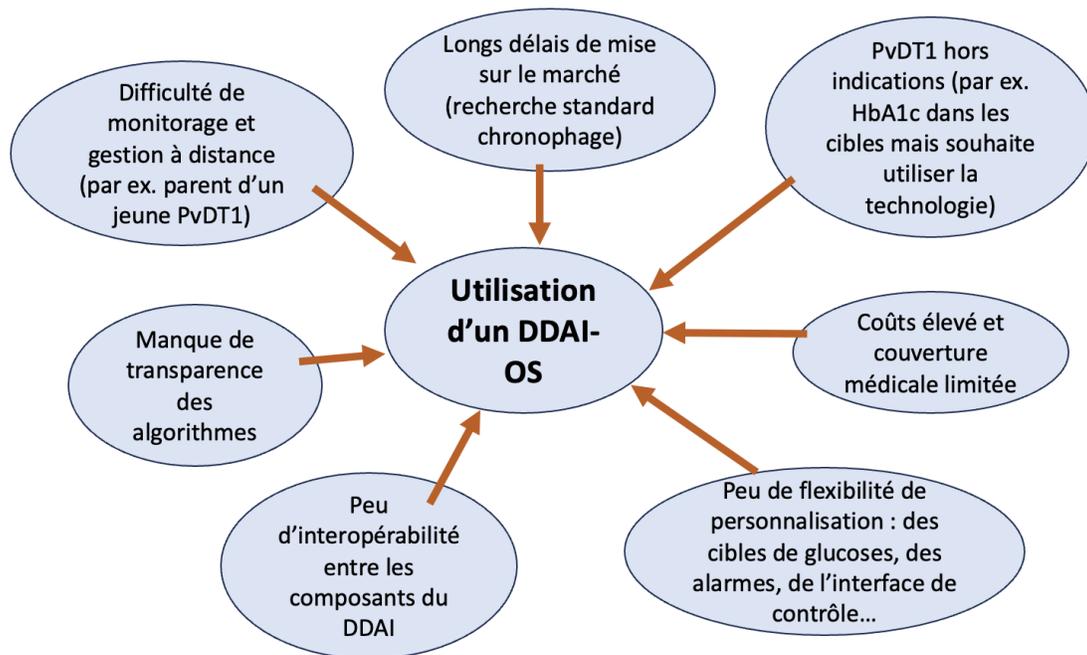
#### **3.4.3.1 Contexte**

Les DDAI-OS hybrides ou « faits-maison » sont un développement intéressant de la course à l'automatisation de l'infusion insulinaire. Le premier DDAI-OS hybride (OpenAPS) a été conçu en 2014 et mis à disposition de tous en février 2015, par Dana M. Lewis, une PvDT1, avec l'aide de son époux et d'un père d'enfant vivant avec un DT1 (10). L'ensemble des DDAI-OS étaient d'emblée disponibles et utilisés avant l'autorisation de mise sur le marché par la FDA du premier DDAI hybride commercial (Minimed 670G en 2016).

Dana décrit que son désir initial était de « personnaliser le volume ou la tonalité des alarmes de son CGM », car elle était dans l'impossibilité de l'entendre la nuit, et vivant seule, avait peur de ne pas se réveiller en cas d'hypoglycémie pressante (10). Elle a cependant été confrontée aux limites de la technologie commerciale, qui lui a signifié qu'elle devra attendre les futures évolutions. Cette anecdote traduit une des frustrations des PvDT1 et de leurs aidants familiaux envers l'industrie, et qui les poussent à se tourner vers les dispositifs non régulés que sont les

DDAI-OS (figure 9)(141). On compte ainsi plus de 9000 utilisateurs dans le monde, en augmentation croissante (11).

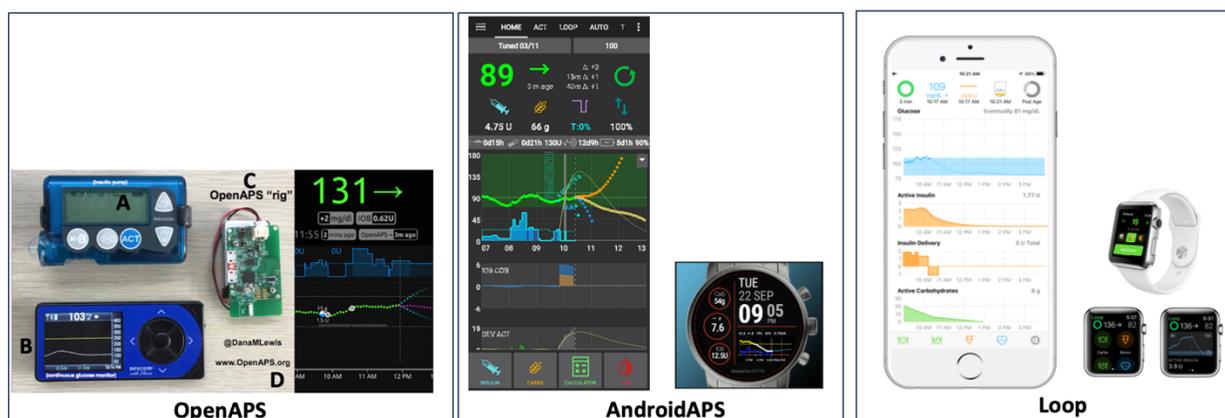
**Figure 9. – Motivations des PvDT1 pour l'utilisation des DDAI-OS**



#### 3.4.3.2 Modèles disponibles

Plusieurs algorithmes contrôlant les DDAI-OS co-existent : oref0/oref1 et Loop. Les DDAI-OS OpenAPS, FreeAPS et AndroidAPS utilisent les algorithmes oref0/oref1 (algorithmes heuristiques), tandis que Loop utilise l'algorithme Loop (algorithme de type MPC). Les algorithmes heuristiques effectuent plusieurs prédictions sur les futurs niveaux de glucose de l'utilisateur en prenant en compte des facteurs comme la sensibilité à l'insuline et ses activités annoncées (repas ou activité physique), et choisit de délivrer la dose d'insuline correspondant à la prédiction la plus péjorative (pourvoyeuse d'hypoglycémie), de sorte à ramener l'utilisateur à sa plage de glucose idéale. L'ensemble de ces algorithmes est disponible en libre accès sur la plateforme de développement web GitHub. Les principaux DDAI-OS utilisés actuellement sont illustrés dans la figure 10 (13).

**Figure 10. – Principaux DDAI-OS utilisés avec leurs composants**



*A : pompe à insuline, B : interface du CGM, C : interface de contrôle Open-APS (combinant un ordinateur miniature comme un Raspberry Pi, un module radio de transmission et une batterie), D : interface de données CGM Nightscout.*

*Notes : contrairement à OpenAPS, les DDAI-OS qui ont suivi ont intégré l'interface de contrôle dans des objets connectés (smartphones et montres intelligentes par exemple), et ne nécessite qu'un « pont de communication » entre les composants (par ex. Riley Link).*

Une des grands avantages des DDAI-OS est que leurs composants sont interoperables : ainsi, une variété de modèles de pompes peut être utilisées par le CGM du choix du patient (tableau 7).

**Tableau 7. – Compatibilité inter-composants des DDAI-OS**

	<b>OpenAPS</b>	<b>AndroidAPS</b>	<b>Loop et FreeAPS</b>
<b>CGM compatibles</b>	Dexcom G4, G5, ou G6; Medtronic; Revel et Enlite; Autres CGM et CGM-like dispositifs (par ex., FreeStyle Libre avec MiaoMiao ou BluCon) via Nightscout	Dexcom G4, G5, ou G6; FreeStyle Libre (via MiaoMiao, BluCon, ou Bubble); FreeStyle Libre 2; Eversense; Medtronic Guardian 2; Medtrum A6; PocTech; Gluco24	Dexcom G4, G5, ou G6; Medtronic Enlite; FreeStyle Libre (via Spike)
<b>Pompes compatibles</b>	Medtronic 512/712, 515/715, 522/722, 523/723, 554/754	AccuChek Spirit Combo; AccuChek Insight; Dana R ou RS; Medtronic 512/712, 515/715, 522/722, 523/723, 554/754; OmniPod Eros	OmniPod Eros; Medtronic 515/715, 522/722, 523/723, 554/754

<b>Smartphones compatibles</b>	Android ou Apple	Android	Apple
<b>Montres connectées compatibles</b>	Toutes	Wear OS de Google	Apple Watch

*Adapté de Braune et al (13)*

### 3.4.3.3 Fonctionnalités

Les prérequis et les fonctionnalités décrites pour l'utilisation des DDAI hybrides commerciaux s'appliquent également ici, mais ont pour certains des spécificités propres et sont personnalisables (par l'utilisateur ou automatiquement par l'algorithme). Ils sont décrits ci-dessous (10,13):

- Temps d'absorption des nutriments : pour les utilisateurs de Loop, ce temps peut être personnalisé par l'utilisateur pour chaque repas (30 min à 8 heures) en fonction de la teneur glucidique et lipidique, de la durée du repas ou de la présence d'une gastroparésie.
- Assistant bolus du repas : permet de proposer un bolus prandial en fonction de spécificités du patient (sensibilité à l'insuline ou ratios), et programmer un débit basal élevé après la prise d'un repas pour contrecarrer la montée glycémique.
- Glucides à bord : estimation des glucides ayant été consommé mais pas encore absorbé. Ce paramètre est basé notamment sur le temps d'absorption préprogrammé par le patient, et constitue une sécurité du système afin qu'il ne délivre pas trop d'insuline d'emblée au vu des glucides consommés.
- Repas non annoncés : lorsqu'activé, cette fonction permet au système de comprendre la consommation de repas par l'augmentation rapide du glucose et de délivrer des bolus correcteurs.
- Cible(s) glycémique(s) ou fenêtre de correction : personnalisables en fonction des préférences

- Supermicrobolus : des micro-bolus d'insuline administrés automatiquement en soutien au débit basal. S'apparente aux bolus de correction automatiques des DDAI hybrides commerciaux.
- Autosens : permet d'ajuster la sensibilité à l'insuline en fonction des déviations précédentes (excluant les repas) en temps réel. Ceci est particulièrement utile en cas de période où la sensibilité à l'insuline varie (menstruations ou maladies).
- *Autotune* : aide au choix de la sensibilité à l'insuline et des ratios glucides/insuline configurés par l'utilisateur, en se basant sur des données de glucose en réponse à l'insuline antérieures. Fonctionnalité non disponible sur Loop.
- Changement de profils : Des profils (associant cibles glycémiques, sensibilité à l'insuline, débits basaux, ratios spécifiques etc.) peuvent être programmés et utilisés en cas de besoin (par ex., période de stress ou de menstruations).
- Objectifs glycémiques temporaires : par exemple pour l'activité physique ou la conduite automobile
- Durée d'action de l'insuline : le modèle intégré dans les algorithmes OS et qui sert à prédire et ajuster l'infusion insulinique, est celui de la pharmacodynamie réelle de l'insuline et de son action sur le glucose, à savoir 5 à 7 heures. Ceci est différent de la durée d'insuline active habituellement utilisée dans les DDAI hybrides commerciaux (souvent fixe, bien que maintenant ajustable avec Minimed 780G). Des paramètres qui reflètent la réponse individuelle réelle à l'insuline permettent une meilleure estimation de l'IOB pour le calcul des doses prandiales (142).

La grande flexibilité de personnalisation des paramètres des DDAI-OS s'applique également aux paramètres de sécurité que l'utilisateur peut fixer et ajuster en fonction de ses

besoins. Ainsi, l'utilisateur peut programmer un niveau maximal de vitesse d'infusion insulinique et de bolus, et un seuil de suspension de l'infusion insulinique.

#### 3.4.3.4 Efficacité, sécurité et qualité de vie

Devant la paucité des études comparant les DDAI-OS aux DDAI commerciaux (une seule étude de nature rétrospective), nous avons identifié 32 études en date de juin 2023 comparant les DDAI-OS aux autres modalités de traitement (par ex., CSII+CGM, liste disponible en annexe). La majorité était de nature rétrospective et observationnelle, et montrait un meilleur contrôle glycémique, un profil de sécurité acceptable et de meilleurs résultats psychosociaux que les autres modalités de traitements. Parmi ces 32 études, 2 étaient des essais randomisés contrôlés. L'étude de Burnside et al, un essai randomisé contrôlé et multicentrique de 6 mois, a inclus 97 participants enfants et adultes vivant avec un DT1 et a visé à comparer un DDAI-OS (une version modifiée d'OpenAPS) à une thérapie de type CSII + CGM. Les participants du groupe DDAI-OS ont passé 3 heures et 21 minutes de plus dans la cible optimale de glucose (TIR%) par jour que le groupe CSII+CGM. Le %TBR (<70 mg/dL ou 3,9 mmol/L) était similaire entre les deux groupes (143). Aucun cas d'acidocétose diabétique ou d'hypoglycémie sévère n'a été recensé, y compris à la phase de continuation de 6 mois supplémentaires de cette étude (144). L'autre essai randomisé en crossover a retrouvé des résultats comparables sur le contrôle glycémique (20 participants avec DT1 sur 4 semaines) (145).

A ce jour, il n'existe qu'une seule étude comparant les DDAI-OS à leurs équivalents commerciaux. Il s'agit d'un travail rétrospectif comparant une variété de DDAI-OS (principalement Loop) avec la première génération de DDAI commercial (Minimed 670G). Il a été retrouvé sur un total de 68 participants que les utilisateurs du DDAI-OS présentaient une baisse plus importante de l'HbA1c 6 mois après initiation (-0,9% vs -0,1%) et un meilleur TIR% évalué sur 30 jours à l'issue des 6 mois post-initiation (78,5% vs 68,2%), comparativement au DDAI commercial. A noter que l'ensemble des participants utilisaient un SAP avant l'initiation des PA. Le %TBR de niveau 1 était similaire entre les 2 groupes, tandis que le %TBR de niveau 2 (<54 mg/dL ou <3,0 mmol/L) était supérieur pour le groupe DDAI-OS (0,3% vs 0,0%) tout en restant inférieur

aux seuils maximums recommandés (146). Les potentiels facteurs explicatifs de cette différence d'efficacité des DDAI-OS seraient les cibles glycémiques plus basses (5,5 mmol/L vs 6,7 mmol/L) et un temps passé en mode automatique plus élevé (90,0% vs 71,6%). Les problèmes techniques rencontrés n'ont pas été décrit dans cet article, et les principaux résultats n'ont pas été ajustés en fonctions des caractéristiques initiales des participants qui étaient pour certaines différentes (par ex., utilisateurs des DDAI-OS plus jeunes, de sexe masculin, ayant un plus haut niveau d'étude et une plus courte durée d'évolution du DT1).

Outre les éléments de sécurité rassurants des précédentes études mentionnées, il est à noter que les algorithmes des DDAI-OS sont régulièrement testés *in silico* en utilisant des simulateurs comme l'UVA-PADOVA, et présentent des profils de sécurité rassurants (147,148).

Enfin, plusieurs études font état d'une amélioration de la qualité de vie des personnes utilisant les DDAI-OS comparativement aux autres modalités de traitement hors DDAI commercial, en termes de qualité de sommeil, de niveau de détresse liée au diabète et de peur de l'hypoglycémie, chez les PvDT1 adultes, enfants et aidants familiaux (149,150). Aucune comparaison n'a cependant été réalisé avec les DDAI commerciaux dans ce domaine.

#### 3.4.3.5 Controverse

Les DDAI-OS, bien que les évidences s'accumulent pour prouver leur efficacité et sécurité d'utilisation, restent des dispositifs pour une majorité non approuvés. En effet, plusieurs sociétés savantes, fondations et institutions de santé ont déconseillé leur utilisation (151–153), mais certaines encouragent les PDS à continuer de soutenir les utilisateurs de ces dispositifs, partant du principe d'autonomie des patients (100). Un travail acharné de la communauté OS, porté par Tidepool, a permis toutefois de faire approuver Tidepool Loop (une version de Loop) par la FDA en janvier 2023. C'est la première fois qu'une organisation à but non lucratif réussi à faire approuver un DDAI interopérable (12). Bien que cette approbation initie un long processus de négociation avec les industries pourvoyeuses des composants (pompes et CGM), cela envoie un message fort aux personnes vivant avec un diabète, aux PDS et aux autorités de santé et est un bel exemple de « patient empowerment » (autonomisation).

Plusieurs éléments sous-tendent la réticence que les PDS, autorités de santé et patients peuvent avoir à l'égard des DDAI-OS. Nous allons les détailler ci-dessous. Les sources de préoccupations sont mises en avant dans les prochains paragraphes, mais les solutions de mitigation de risque existent et seront discutés dans le chapitre « Discussion ».

#### 3.4.3.5.1 *Risques liés à l'algorithme*

Les algorithmes des DDAI-OS sont le fruit de la collaboration de plusieurs personnes vivant avec un diabète ou leur entourage. L'élaboration de ces algorithmes nécessite une écriture de code informatique, qui est mis à disposition de tous et donc transparent. Des questions de sécurité concernant ce code peuvent émerger, avec des potentiels risques de manipulation des données du code source, amenant à des dysfonctions de l'algorithme potentiellement pourvoyeurs d'effets indésirables (154).

Par ailleurs, l'initiation du DDAI-OS nécessite certaines compétences qui ne sont pas acquises de tous. Le support technique et le dépannage sont habituellement réalisés par les industries produisant leurs PA. Dans le cas des DDAI-OS, il n'y a pas d'entité désignée pour cela. L'utilisateur peut en revanche compter sur le soutien et l'entraide de la communauté OS en ligne (155).

#### 3.4.3.5.2 *Considérations légales*

Le propre des algorithmes des DDAI-OS est qu'ils sont régulièrement modifiés et améliorés au fil des bugs identifiés par les utilisateurs (10). Ceci rend difficile les procédures d'approbation par les autorités pertinentes, du fait de l'algorithme changeant.

Des questions de responsabilité sont également mises en avant. En effet, en cas de dysfonctionnement grave, définir un responsable (le patient, l'industrie fournissant à son insu la pompe ou le CGM, le PDS suivant le patient, et/ou les concepteurs de l'algorithme) est complexe. La jurisprudence dans le domaine est maigre ou inexistante. Ceci est particulièrement d'intérêt

quand on sait que les DDAI-OS utilisent parfois des dispositifs hors période de garantie (43% des utilisateurs selon l'étude de Jeyaventhana et al.)(146).

Enfin, l'utilisation du cloud et/ou de plateforme de téléchargement de données non sécurisées peut exposer les utilisateurs à la divulgation de leurs données personnelles et de santé (154).

## Chapitre 4 – Préambule à notre étude

### 4.1 Question de recherche

Nous avons pu explorer au travers des précédents chapitres que la technologie des DDAI hybrides commerciaux a révolutionné la prise en charge des PvDT1, avec une amélioration de paramètres glycémiques, et d'aspects variés de qualité de vie notamment via la réduction de la charge mentale de gestion du diabète et des hypoglycémies. Les évidences commencent également à s'accumuler du côté des DDAI-OS, plébiscités par de plus en plus de patients. Cependant, aucune comparaison prospective n'a été réalisée entre les deux familles de PA. Ce qui nous amène à notre **question de recherche** : Est-ce que les DDAI-OS sont aussi efficaces, sécuritaires et contribuent autant à l'amélioration de la qualité de vie que les DDAI commerciaux?

### 4.2 Objectif de l'étude et hypothèse de recherche

**L'objectif** de l'étude est de comparer les DDAI-OS et commerciaux hybrides en termes d'efficacité sur le contrôle glycémique (évalué par le TIR%), de sécurité (en termes de problèmes techniques et d'hypoglycémie) et de la qualité de vie des utilisateurs adultes vivant avec un DT1.

**Notre hypothèse** de recherche est que les DDAI-OS hybrides sont comparables aux DDAI hybrides commerciaux.

## **4.3 Devis de l'étude**

Pour cela, nous avons réalisé une étude comparative de non-infériorité observationnelle prospective en vie réelle, durant laquelle nous avons demandé à des participants adultes avec DT1 vivant au Canada de porter prospectivement un CGM masqué durant 30 jours dédié à la mesure de l'objectif primaire de l'étude (%TIR), puis nous avons prolongé l'observation, notamment pour le recueil des évènements indésirables lié à l'utilisation des DDAI hybrides, durant les 2 mois suivants. Nous avons également demandé aux participants de répondre à 8 questionnaires de qualité de vie validés évaluant la détresse liée au diabète, la perception et la peur des hypoglycémies, la qualité du sommeil, la satisfaction au traitement et la qualité de vie globale. La méthodologie précise sera détaillée dans le chapitre suivant.

## **4.4 Contribution de l'étudiante**

### **4.4.1 Projet princeps**

#### 4.4.1.1 Contribution

Cette étude est le principal projet constituant cette maîtrise de recherche. La conception du projet a été réalisée par mon collègue Dr Zekai Wu (chercheur postdoctoral) et le Dr Rémi Rabasa-Lhoret. La mise en place initiale (procédures éthiques initiales et mise en place des logiciels de recueils de données) a été réalisée par Anne Bonhoure, étudiante au doctorat, et Virginie Messier, coordinatrice de recherche, avec un début de recrutement en mai 2021. Lorsque j'ai intégré l'équipe du Dr Rabasa-Lhoret en décembre 2021, j'ai repris le rôle d'Anne Bonhoure. J'ai ainsi pu recruter plus de 40 participants et réalisé l'ensemble des visites cliniques et de suivi avec le recueil de données associé et l'envoi de matériel nécessaire. J'ai été à l'initiative et réalisé la mise en place d'un élargissement de la zone de recrutement du Québec à l'ensemble du Canada afin d'atteindre la cible de recrutement. J'ai assuré la communication avec notre comité d'éthique

de la recherche et réalisé des modifications pertinentes de protocole, de formulaire d'information et de consentement et du logiciel de recueil de données. Une fois les données récoltées, j'ai procédé à leurs analyses statistiques conjointement avec le Dr Zekai Wu et Caroline Grou (biostatisticienne). Les résultats obtenus ont été analysés, interprétés et rédigés par Dr Zekai Wu et moi-même. Mes contributions tout au long de ce projet de recherche m'ont valu de partager la position de première auteure avec le Dr Wu. Je participe par ailleurs à la rédaction d'une demande de fond afin de financer un projet dans la continuité de celui réalisé dans le présent mémoire.

#### 4.4.1.2 Rayonnement

Ce projet de recherche a fait l'objet de communications scientifiques dans 5 congrès d'envergure. J'ai ainsi pu présenter ce projet en communication orale lors du Congrès de la Société Francophone du diabète (Montpellier 2023) et lors de la 90<sup>e</sup> édition du congrès de l'ACFAS (Montréal, Mai 2023). Ce projet a également été présenté par Dr Zekai Wu en communication orale lors du congrès de l'American Diabetes Association, 83rd Scientific Sessions (San Diego, USA, Juin 2023), et en communication affichée lors du congrès de Diabetes Canada (Novembre 2022). J'ai également présenté les données de qualité de vie de cette étude sous forme de communication affichée lors du congrès de l'American Diabetes Association, 83rd Scientific Sessions (San Diego, USA, Juin 2023).

La communication autour de ce projet a également été étendue à d'autres canaux. J'ai ainsi été sollicité pour des interviews à ce sujet dans les médias suivants :

- Glucose Toujours (en compagnie du Dr Rabasa-Lhoret) : article de presse (<https://glucosetoujours.com/article/boucle-fermee-fracture-numerique-et-diy-ca-sest-passe-aujourd'hui-au-congres-de-la-sfd-23-mars-2023>) et interview vidéo (<https://youtu.be/mN5f2ko-91I>).
- Podcast organisé par McGill Journal of Medicine MedTalks (en compagnie du Dr Zekai Wu, Dr Illana Halperin et Kate Farnsworth) : « Open-source/DIY AID: more than just an algorithm », disponible prochainement sur Spotify.

- Article de presse (en compagnie du Dr Rémi Rabasa-Lhoret et Dr Zekai Wu) : <https://www.professionsante.ca/les-pancreas-artificiels-faits-maison-sont-securitaires-et-efficaces>.
- Présentatrice au webinaire donné aux participants du registre BETTER (registre canadien de plus de 3500 personnes vivant avec un DT1) : « pancréas artificiels commerciaux vs. «DIY»: quelles différences? », prévu le 30 Août 2023.

#### **4.4.2 Autres projets**

Outre le projet princeps, j'ai profité des deux années passées à Montréal dans le cadre de ma maîtrise de recherche pour explorer plusieurs facettes et thématiques autour du diabète de type 1.

##### 4.4.2.1 L'hypoglycémie, ses causes et ses conséquences

- *Communication affichée* (présentatrice): « Quelles sont les causes des hypoglycémies sérieuses et sévères rapportées par les patients vivant avec le diabète de type 1? ». Congrès de la Société Francophone du Diabète (Montpellier 2023). Le manuscrit est en cours de rédaction.
- *Communication affichée* (3<sup>e</sup> auteure): « Associations entre la surveillance continue du glucose en temps réel et les comportements liés à l'hypoglycémie: analyses de données BETTER ». Congrès de la Société Francophone du Diabète (Montpellier 2023).
- *Article scientifique publié* (co-première auteure avec MK Talbo): « Gender differences in reported frequency and consequences of hypoglycemia among adults living with type 1 diabetes: Results from the BETTER registry » (39).

#### 4.4.2.2 Les dispositifs de délivrance automatisée à double hormone (insuline/glucagon)

- *Communication affichée* (présentatrice): « Postprandial Glucose Management among Adults Living with Type 1 Diabetes Using Single-hormone and Dual-hormone Automated Insulin Delivery Systems ». American Diabetes Association, 83rd Scientific Sessions (San Diego, USA, Juin 2023). Le manuscrit est en cours de rédaction.
- *Article scientifique publié* (deuxième auteure): « Comparing dual-hormone and single-hormone automated insulin delivery systems on nocturnal glucose management among children and adolescents with type 1 diabetes: a pooled analysis » (156).

#### 4.4.2.3 Les dispositifs de délivrance automatisée d'insuline (simple hormone)

- *E-poster* (présentatrice): « Équilibre glycémique et expérience patient après transition d'une boucle fermée "faite-maison" (Loop) à commerciale (Tandem Control-IQ). À propos d'un cas ». Congrès de la Société Francophone du Diabète, Montpellier 2023. Le manuscrit est en cours de rédaction.
- *Article scientifique sous presse* (3<sup>e</sup> auteure): « Characteristics associated with having a hemoglobin A1c  $\leq$  7% among adults with type 1 diabetes using an automated insulin delivery system ». Le manuscrit est en revision dans la revue Diabetes Research and Clinical Practice (1<sup>e</sup> revision soumise).

#### 4.4.2.4 Les thérapies adjuvantes chez les personnes vivant avec un DT1

- *Communication affichée* (2<sup>e</sup> auteure et supervision de l'étudiante ayant réalisé le travail): « A Comparative Study on the Use of Glucose-lowering Agents as Adjuvant Therapy in Patients with Type 1 Diabetes Mellitus ». Accepté au Congrès de Diabetes Canada, Novembre 2023.

#### 4.4.2.5 La prévention cardio-vasculaire et rénale

- *Article scientifique publié* (3<sup>e</sup> auteure): « Cardiovascular Risk Factors and Adherence to Cardiovascular Protection Practice Guidelines in Adults With Type 1 Diabetes: A BETTER Registry Cross-sectional Analysis » (70).

#### 4.4.2.6 Les TCA et le rôle de la variabilité glycémique

- Je suis assistante de recherche sur le projet (65), chargée du recrutement à Montréal (recrutement démarré en mai 2023)
- Invitée à la conférence *TCA et DT1, un duo d'enfer* (Fondation Rothschild, Paris, Mars 2023) (vidéo de l'intervention : <https://vimeo.com/827740427/5a0ed9b664?share=copy>)

### 4.4.3 Bénéfices pour l'étudiante

L'ensemble de ces projets que j'ai eu le privilège de réaliser sous la supervision du Dr Rémi Rabasa-Lhoret et du Dr Zekai Wu, m'a permis d'examiner plusieurs angles et dimensions concernant le DT1. Ceci me sera particulièrement utile pour ma culture scientifique générale: en effet, j'ai pu acquérir des compétences diverses, aussi bien en écriture de demande de fonds/bourses ou d'articles scientifiques, que la gestion éthique des projets, en passant par l'apprentissage des logiciels de recueil de données. Mon implication dans ces divers projets et la collaboration avec des profils de personnes variés (médecins, nutritionnistes, kinésologues) m'a permis de développer mon esprit critique. Enfin, l'ensemble des connaissances acquises au travers de ces projets me permettront d'améliorer ma pratique de la diabétologie, que j'envisage en collaboration active avec mes patients. En effet, la plupart de ces projets, y compris le présent article, ont été formulés avec l'aide de personnes vivant avec le diabète de type 1 (patients-partenaires), qui ont identifié ces questions comme essentielles pour leur vie quotidienne.

Dans le chapitre suivant seront exposés les résultats de l'étude faisant l'objet de ce mémoire, intitulée « comparaison des dispositifs de délivrance automatisée d'insuline commerciaux et « faits-maison » en termes de contrôle glycémique, de sécurité et de qualité de vie chez des adultes vivant avec le diabète de type 1 ». Ces résultats seront présentés sous forme d'un article scientifique intitulé « Open-source vs. commercial automated insulin delivery system for type 1 diabetes management », qui est en cours d'examen par les pairs au journal anglophone *Annals of Internal Medicine* (facteur d'impact de 39) en date du 25 juillet 2023.

## Chapitre 5 – Résultats

**Title:** Open-source vs. commercial automated insulin delivery system for type 1 diabetes management

**Running title:** Open-source vs. commercial AID for T1D management

**Authors.** Zekai Wu MD<sup>\*a,b</sup>, Maha Lebbar MD<sup>\*b,c</sup>, Anne Bonhoure MSc<sup>b,c</sup>, Marie Raffray MSN<sup>b</sup>, Marie Devaux RN<sup>b</sup>, Caroline Grou MSc<sup>b</sup>, Virginie Messier MSc<sup>b</sup>, Valérie Boudreau PhD<sup>b</sup>, Andréanne Vanasse RN<sup>b</sup>, Anne-Sophie Brazeau PhD<sup>b,d,e</sup>, Rémi Rabasa-Lhoret MD<sup>a, b, c, e, f</sup>

*\*Co-first author*

<sup>a</sup> Department of Medicine, Division of Experimental Medicine, McGill University, 1001 Décarie Boulevard, Montreal, Quebec, H4A 3J1, Canada

<sup>b</sup> Montreal Clinical Research Institute, 110 Pine Ave W, Montreal, Quebec, H2W 1R7, Canada

<sup>c</sup> Department of Nutrition, Faculty of Medicine, Université de Montréal, 2405, chemin de la Côte-Sainte-Catherine, Montreal, Quebec, H3T 1A8, Canada

<sup>d</sup> School of Human Nutrition, McGill University, 21111 Lakeshore Dr, Sainte-Anne-de-Bellevue, Quebec, H9X 3V9, Canada

<sup>e</sup> Montreal Diabetes Research Center, 900 Saint-Denis, Montreal, Quebec, H2X 0A9, Canada

<sup>f</sup> Division of Endocrinology and Metabolism, Centre Hospitalier de l'Université de Montréal, 1000, rue Saint-Denis

Montreal, Quebec, H2X 0C1, Canada

**Corresponding author:** Dr. Zekai Wu, MD PhD, Montreal Clinical Research Institute, 110 Pine Ave W, Montréal, Québec, H2W 1R7, Canada; Department of Medicine, McGill University, Montreal, Quebec, H3A 0G4 Canada; Tel: +1 873-992-6964; E-mail address: [zekai.wu@mail.mcgill.ca](mailto:zekai.wu@mail.mcgill.ca)

**Acknowledgements:** Authors would like to thank Josee Gagnon for monitoring the data, Danijela Bovan and Élisabeth Nguyen for coordinating the study. Authors are grateful to study volunteers for their participation, and to patient-partners from the BETTER team for helping authors refine study scope. M.L. is grateful for the financial support granted by the Association Générale de l'Internat des Hospices Civils de Lyon. The authors would also like to thank the Steinberg Foundation for their donation to conduct this study.

**Contributors:** Z.W. and M.L. share co-first authorship. Z.W. and R.R.L. designed the study, and Z.W. wrote the protocol. A.B. and V.M. set and customized the data collection tools (REDCap). R.R.L., M.L., A.B., M.D., and M.R. conducted clinical visits. A.B. and M.L. recruited participants, managed follow-ups and collected data throughout the study. Z.W., M.L., and C.G. conducted the statistical analysis. Z.W. and M.L. analysed, interpreted the results, and wrote the manuscript. A.S.B. and R.R.L. supervised the project. All authors critically reviewed/edited the manuscript. All authors read and approved the final version of the manuscript, and accepted responsibility for the decision to submit for publication.

**Declaration of interests:** Z.W. is a Canadian Institutes of Health Research and Fonds de recherche du Québec en Santé Postdoctoral Fellow. Research grant from Canadian Institutes of Health Research, Juvenile Diabetes Research Foundation and Société Francophone du Diabète. A.B. is an Fonds de recherche du Québec en Santé Doctoral Student. A.S.B. is an Fonds de recherche du Québec en Santé Research Scholar, and reports the following: Research grants from CIHR, Société Francophone du Diabète, Diabète Québec, and Speaker fees: Dexcom, E Lilly. R.R.L. reports the following: 1. Research grants: Diabetes Canada, AstraZeneca, E Lilly, Cystic Fibrosis Canada, CIHR, FFRD, Janssen, JDRF, Merck, NIH, Novo-Nordisk, Société Francophone du Diabète, Sanofi-Aventis, Vertex Pharmaceutical; 2. Consulting /advisory panel: Abbott, AstraZeneca, Bayer, Boehringer I, Dexcom, E Lilly, HLS therapeutics, INESSS, Insulet, Janssen, Medtronic, Merck, Novo-Nordisk, Pfizer, Sanofi-Aventis; 3. Honoraria for conferences: Abbott, AstraZeneca, Boehringer I, CPD Network, Dexcom, CMS Canadian Medical & Surgical Knowledge Translation Research group, E Lilly, Janssen, Medtronic, Merck, Novo-Nordisk, Sanofi-Aventis, Tandem, Vertex Pharmaceutical; 4. Consumable gift (in Kind): E Lilly, Medtronic; 5. Unrestricted grants for clinical and educational

activities: Abbott, E Lilly, Medtronic, Merck, Novo Nordisk, Sanofi-Aventis; 6. Patent: T2D risk biomarkers, catheter life; and 7. Purchase fees: E Lilly (artificial pancreas). M.L., M.R., M.D., C.G., V.M., V.B., and A.V. have no conflict of interest.

**Data sharing:** The investigators agree to share all de-identified individual participant data and the study protocol including statistical plan with academic researchers after publication upon reasonable request for academic purposes, subject to Montreal Clinical Research Institute's Research Ethics Board approval. Proposals should be directed to remi.rabasa-lhoret@ircm.qc.ca.

## Abstract

**Background:** Comparison between unregulated open-source (OS) automated insulin delivery (AID) systems and commercial AID (C-AID) systems remains scarce.

**Objective:** Compare both AID systems regarding glucose management, patient-reported outcomes (PROs), and safety among adults with type 1 diabetes (T1D) in real-life conditions.

**Design:** Prospective, observational, non-inferiority, comparative, real-world study (ISRCTN11362144).

**Setting:** On-site (a diabetes clinic in Montreal) and online (a T1D registry and social media platforms) across Canada.

**Participants:** Totally 78 adults with T1D, having used an AID system for  $\geq 3$  months, and living in Canada (26 OS-AID and 52 C-AID users).

**Measurements:** 4-week's data from a blinded continuous glucose monitor were used to assess effectiveness (primary outcome: 24h time in range % [TIR%], with a non-inferiority margin of 5%). Other outcomes included PRO measures using validated scales. Safety outcomes included time spent in hypoglycemia, severe hypoglycemia, diabetic ketoacidosis (DKA), and technical issues.

**Results:** OS-AIDs were non-inferior to C-AIDs regarding 24h TIR% (78.3% [SD 11.0] vs. 71.2% [SD 10.9], mean difference 7.2% [95% CI 1.9% to 12.5%],  $p < 0.001$ ), even after adjusting for various confounding factors. OS-AIDs spent more time in hypoglycemia ( $< 3.9$  mmol/L) than C-AIDs (3.9% [SD 3.1] vs. 1.8% [SD 1.3],  $p < 0.001$ ) and reported less fear of hypoglycemia. No severe hypoglycemia or DKA was reported in either group, with a similar occurrence rate of technical issues between groups.

**Limitations:** observational design, sample predominantly Caucasian, highly educated and affluent

**Conclusion:** OS-AIDs are safe and non-inferior to C-AIDs for TIR% among adults with T1D in real-world settings. Our findings support that both OS-AID and C-AID systems can be considered for T1D management.

**Primary funding source:** Foundation Grant from the Canadian Institutes of Health Research (#148464)

**Abstract word count: 274/275**

**Manuscript word count: 3498/3500**

**Number of tables and/or figures: 4 Tables and 1 figure**

## Introduction

Type 1 diabetes (T1D) is an autoimmune disease destroying the vital insulin-producing cells of the pancreas, leaving the individual dependent on an external source of insulin for life.<sup>1</sup> To reduce the risk of devastating diabetic complications linked to chronic hyperglycemia exposure in people with T1D (PWT1D), achieving advised glucose targets (e.g., glycated haemoglobin or [HbA1c] <7% and/or a time in optimal glucose range (TIR)% >70%) is essential. However, attaining such targets remains challenging, mainly because it increases hypoglycemic risk. A recent study suggested that despite the higher uptake of new efficient diabetes technologies, glucose management remains unsatisfactory with only 29% of PWT1D achieving the recommended HbA1c goal of <53 mmol/mol (<7%) along with frequent significant hypoglycemic episodes.<sup>2</sup>

Automated insulin delivery (AID) systems, also known as artificial pancreas or hybrid closed-loop systems, have revolutionized T1D care, by optimizing and automating insulin therapy.<sup>3</sup> An AID consists of three components: a continuous glucose monitoring (CGM) sensor, an insulin infusion pump, and a software that automatically adjusts insulin dose based on sensor glucose levels. Compared with conventional T1D treatment modalities, AID systems have demonstrated greater efficacy in glucose management with less hypoglycemia, along with improvements in quality of life in PWT1D.<sup>3</sup> These benefits apply to all investigated subgroups (e.g., age, sex, baseline HbA1c, socio-economic status) of PWT1D.<sup>3</sup>

Two types of AID systems coexist: commercial AID (C-AID) and patient-led open-source do-it-yourself AID (OS-AID).<sup>4</sup> OS-AIDs can be self-built by PWT1D with commercially available glucose sensors and pumps as well as with an open-source, online, and customizable algorithm. They were developed by PWT1D and their caregivers before the launch of commercial AID and could address multiple unmet needs with current commercial versions, including limited access (e.g., only available in <20% of countries worldwide and limited by cost and/or policy), flexibility to customize some key settings (e.g., glucose targets), and device interoperability according to users' preference. OS-AID devices are not approved by most regulatory authorities raising concerns on effectiveness, safety, and medico-legal implications.<sup>4</sup> However, OS-AIDs have been adopted by at

least 10,000 users worldwide and this number is growing rapidly.<sup>4</sup> Currently, there are three main OS-AID systems: Loop, AndroidAPS, and OpenAPS.

Randomized controlled trials (RCTs) and real-world studies suggest that OS-AIDs surpass conventional diabetes treatment (e.g., sensor-augmented pump [SAP] therapy) in terms of glucose management and patient-reported outcomes (PROs), such as fear of hypoglycemia, diabetes-related distress, and overall quality of life.<sup>5-7</sup> Notably, these findings led to the recent clearance of Tidepool Loop OS-AID system by the Food and Drug Administration in the United States to help manage T1D for people aged six years and older,<sup>8</sup> which marks the first case of regulatory approval of an OS-AID system.

However, evidence on the comparison between OS-AIDs and C-AIDs regarding glucose management and psychosocial outcomes as assessed by PRO measures remains scarce. A retrospective study, including 68 adults with T1D switching from SAP to either OS-AID or first-generation C-AID (Medtronic 670G), showed that OS-AID users spent 2 hours and 28 minutes more in optimal glucose range, with significantly larger improvement in HbA1c (-0.9% vs -0.1%), than C-AID users.<sup>9</sup>

Herein, we aim to compare OS-AID and C-AID systems in terms of glucose management, safety, and quality of life among adult PWT1D in real-life conditions.

## **Methods**

### Study design and participants

This is a prospective, observational, non-inferiority, non-randomized, real-world, comparative study. The protocol was approved by the Research Ethics Board of the Montreal Clinical Research Institute (IRCM) in Canada. All participants provided written informed consent. The study has been prospectively registered at isrctn.com (ISRCTN11362144). An independent data monitoring was also conducted to ensure data accuracy and compliance with protocol.

Participants were recruited through several sources within Canada: the IRCM clinic, a Canadian T1D registry<sup>2</sup>, and social media platform. The main inclusion criteria were: 1) participants  $\geq 18$  years; 2) having a clinical diagnosis of T1D  $\geq$  one year; 3) using an AID system for  $\geq$  three months and 4) living in Canada. Main exclusion criteria were: 1) pregnancy; 2) significant diabetes complication as assessed by clinical investigators; and 3) severe hypoglycemia episode within two weeks of screening (defined as a severe event characterized by altered mental and/or physical functioning that requires assistance from another person for recovery).

### Study procedure

The duration of the study was three months (week 0 to 12), with four weeks of additional blinded CGM data collection (week 0 to 4), followed by eight weeks of observation (week 4 to 12). The study included five visits, which were done either in person at the IRCM or using a secured virtual format (telephone or video conference). The study flow chart is shown in Supplementary Figure 1.

Participants' eligibility, socio-demographic information, list of medication, recent (<12 months) laboratory results, medical, and diabetes history were collected during the admission visit. All study data were collected and managed using REDCap electronic data capture tools hosted at the IRCM. Participants were asked during the second visit (week 0) to insert the additional blinded and factory-calibrated study CGM sensor (Dexcom G6) under a diabetes educator's supervision, and wear for 4 weeks in order to collect key CGM data. Additional visits at week 4, 8, and 12 were scheduled to collect adverse events and device issues. Records of seven representative previous days of insulin doses were also obtained from CGM platforms (e.g., CLARITY, DIASEND, Carelink) or self-reported (e.g., Nightscout for OS-AID users). Unless emergency needs, no medical intervention was undertaken during the study.

### Study devices

Participants were asked to wear the blinded Dexcom G6 for four weeks to collect CGM data. Throughout the study, participants continued using their own AID systems based on their own personal CGM rather than the study sensor, with their usual glucose targets and other features customized based on personal preference. At the time of the study, the following C-AID systems were available in Canada and considered for inclusion: Tandem Control-IQ (San Diego, CA, USA) and Medtronic 670G or 770G (Northridge, CA, USA). The running algorithms for OS-AID systems considered for inclusion were Loop, AndroidAPS, and OpenAPS.

### Outcomes

Glucose management: The primary outcome was TIR% (3.9-10.0 mmol/L) based on the study CGM's glucose values from week 0 to 4. Secondary outcomes included other CGM-derived metrics (singular and composite glucose outcomes as recommended<sup>10</sup>) during daytime (0600h to midnight), nighttime (midnight to 0559 h) and during 24h;<sup>10</sup> total insulin intake; and percentage of time spent in auto-mode for AID system.

PROs<sup>11 12</sup> were collected at the admission visit: hypoglycemia awareness (Clarke and Gold scores, impaired awareness if score  $\geq 4$ ); hypoglycemia fear (Hypoglycemia Fear Score-II [HFS-II], with two subscales : behavior and worry, higher scores reflecting greater fear), diabetes distress (Diabetes Distress Scale, higher level of distress if score  $\geq 3$ ), treatment satisfaction (Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire, higher scores reflecting greater satisfaction), sleep quality (Pittsburgh Sleep Quality Index, disturbed sleep if score  $> 5$ ), and overall quality of life (Audit of Diabetes Dependent Quality of Life, total score ranging from -9 to +3, the lower the value the more altered is the quality of life).

Safety outcomes included percentage of time spent below range (%TBR  $< 3.9$ mmol/L) from week 0 to 4, reported episodes of severe hypoglycemia, diabetic ketoacidosis (DKA), and device technical issues from week 0 to week 12.

### Statistical analysis

Based on primary outcome (TIR%), an initial sample size of 126 participants (1:2 ratio for OS-AID vs. C-AID group to facilitate recruitment) was needed to provide an 80% power to show non-inferiority with a non-inferiority margin of 5% (deemed as clinically significant<sup>10</sup>), based on an estimated SD of 9%<sup>13 14</sup> and taking into account a 10% drop-out rate. Our planned interim analysis including the first 45 recruited participants (15 OS-AID and 30 C-AID users) has already demonstrated the non-inferiority of OS-AID for the primary endpoint, with a mean TIR% of 82.0 (SD 8.1) for OS-AID and 73.1 (SD 9.0) for C-AID group, following the O'Brien-Fleming approach of significance ( $p$ -value < 0.0054 for two-sided tests).<sup>15</sup> The recruitment was decided by a panel discussion to last until September 2022 to have at least 25 OS-AID and 50 C-AID users (25 Tandem Control-IQ and 25 Medtronic 670/770G) to ensure sufficient safety data collection and allow subgroup analyses.

Non-inferiority was established if the lower boundary of one-sided 95%CI of primary outcome difference is higher than the non-inferiority margin (5%), and was adjusted using normal linear regression models based on the following covariates: imbalanced participant characteristics (age, percentage of time spent in automode for AID system, use of ultra-rapid acting insulin, and annual household income) and potential confounding factors (sex, duration of AID use, and educational level). Elsewhere, continuous variables between groups were compared using t-test, Mann-Whitney test, or linear models, and categorical variables were compared using chi-square test or logistic regression, with  $p < 0.05$  as statistical significance (R studio 4.1.2 and SPSS 25.0).

For the full list of inclusion and exclusion criteria, variables collected during the study, study outcomes and statistical analysis see Supplementary Table 1-4.

### Role of the funding sources

The findings and conclusions in this manuscript are proprietary of the authors, and are independent of any interference by the funding sources at all stages of the study (study design,

data collection and analysis, preparation of the manuscript, or the decision to submit the manuscript for publication).

## **Results**

Between April 2021 and September 2022, a total of 78 participants were recruited and were included for demographics and PRO analyses. During the study CGM period, one participant dropped out due to psychiatric hospitalization, therefore 77 participants completed the 4-week study CGM period and were included for glucose management analyses.

### Demographics

Baseline characteristics of participants are summarised in Table 1. Participants had a baseline HbA1c of 6.7% (SD 0.7). Among 26 OS-AID users, 25 used Loop while one used AndroidAPS. Among 52 C-AID users, 26 used Medtronic 670/770G while 26 used Tandem Control-IQ. OS-AID participants were younger than C-AID users (39.6 years [SD 11.2] vs. 46.2 years [SD 15.7],  $p=0.035$ ), with a higher annual household income (76.0% vs. 48.0%,  $> 100,000\text{CAD}\$/\text{year}$ ;  $p=0.021$ ), greater percentage of time spent in automode (median 99.0% [IQR 97.5-99.0] vs. 95.0% [IQR 92.0-98.0],  $p<0.001$ ) and more common use of ultra-rapid acting insulin (42.3% vs. 7.7%,  $p=0.001$ ). Other baseline participant characteristics were similar between the two groups.

### Glucose management outcomes

Primary and secondary outcomes are summarised in Table 2 and Figure 1. OS-AIDs were non-inferior to C-AIDs regarding the TIR% (78.3% [SD 11.0] vs. 71.2% [SD 10.9], mean difference 7.2% [95% CI 1.9% to 12.5%],  $p<0.001$  for non-inferiority). OS-AIDs remained non-inferior even after adjusting for various confounding factors (age, sex, percentage of time spent in automode for AID system, duration of AID use, use of ultra-rapid acting insulin, annual household income, and educational level) (Figure 1).

Mean glucose value (7.7 mmol/L [SD 1.2] vs. 8.7 mmol/L [SD 1.1],  $p < 0.001$ ) and hyperglycemia (mean % time spent  $>10.0$  mmol/L: 17.8% [SD 11.8] vs. 27.0% [SD 11.4],  $p = 0.002$ ; median % time spent  $>13.9$  mmol/L: 2.2% [IQR 0.9-6.5] vs. 4.3% [IQR 2.5- 7.8],  $p = 0.032$ ) were both lower in OS-AID group. However, the percentage of TBR ( $<3.9$  mmol/L) was higher with OS-AID (mean 3.9% [SD 3.1] vs 1.8% [SD 1.3],  $p < 0.001$ ). The percentage of TBR ( $<3.0$  mmol/L), glycemic variability, and composite glucose outcomes were similar between groups (Table 2 and Supplementary Table 5). Differences in glucose metrics between OS-AID and C-AID systems were more marked during daytime than during nighttime (Supplementary Table 6).

### Patient-reported outcomes

PRO measure scores are presented in Table 3. Overall, 10.4% of participants reported high diabetes distress, 88.3% poor sleep quality, and 14.3% to 20.8% impaired hypoglycemia awareness (as assessed by Clarke and Gold scores, respectively). OS-AID group had a lower HFS-II total score (median 48.0 [IQR 41.2-52.5] vs 54.5 [IQR 48.2-61.7]), behavior (21.5 [IQR 19.2-24.0] vs 25.5 [IQR 23.0-28.0]), and worry subscales (25.5 [IQR 21.0-30.3] vs 29.0 [IQR 25.0-34.7]) compared to C-AID group. The two groups were comparable in other PRO measures.

### Safety and device issues

No severe hypoglycemic or DKA event occurred in neither of the groups during the 3-month period of the study. A total of 115 adverse device effects (ADEs) were reported, with 9 related to the study sensor (mostly connectivity issues). Most ADEs were related to personal CGM issues (e.g., connectivity issues). A similar rate of ADEs (1.5 per participant) was observed in the OS-AID and C-AID group (Table 4).

## **Discussion**

This is the first prospective study comparing open-source and commercially available AID systems showing that OS-AID (mainly Loop) are non-inferior to C-AIDs (Tandem Control-IQ and Medtronic 670/770G) in terms of TIR%, even after adjusting for confounding factors. Compared to the C-AID

group, the OS-AID group had lower mean glucose value and time spent in hyperglycemia. While the OS-AID group presented significantly more time spent in hypoglycemia (<3.9 mmol/L, 3.9%), it is still within recommended range (<4.0%),<sup>10</sup> and fear of hypoglycemia was lower in the OS-AID group. Other PRO measures (diabetes-related distress, sleep quality, technology satisfaction, and overall quality of life) were similar between the two groups.

Previous studies have suggested the effectiveness of OS-AID in glucose management, with conventional diabetes therapies as comparators. A recent multi-center, 6-month RCT, including 97 children and adults with T1D, suggests that compared with SAP therapy, using an OS-AID increased TIR by 3 hours and 21 minutes per day.<sup>7</sup> The 6-month extension phase of this trial<sup>16</sup>, as well as another 4-week RCT (standalone insulin pump as comparator)<sup>17</sup>, further confirmed the superiority of OS-AID. A real-world study including 558 adults and children (aged 1–71 years) found that TIR% was significantly improved by 1 hour and 35 minutes per day, 6 months after initiation of an OS-AID (Loop).<sup>6</sup> In addition to suggesting the non-inferiority of OS-AID regarding TIR%, our findings show that OS-AID users spent 1 hour and 43 minutes more TIR daily than C-AID, due to a shorter duration of time spent in hyperglycemia, which is consistent with a previous retrospective study in the UK comparing OS-AID and C-AID.<sup>9</sup>

Notably, compared with the C-AID group, the OS-AID group presented significantly higher TIR%, though only during daytime and not nighttime. Glucose management is generally more challenging during daytime since factors affecting glucose levels are more variable and unpredictable, including food intake, physical activity, stress, and emotion, etc.<sup>1</sup> OS-AID users tend to apply lower glucose targets in their system (most OS-AID in our study used a target <6.0 mmol/L, data not shown), leading to more aggressive delivery of insulin and thus a higher TIR%. Another explanation would be that OS-AID provides users with more flexibility to customize system settings based on their personal needs and thus can better adapt to dynamic scenarios (e.g., more proactive, frequent autobolus, and other features OS-AID provide)<sup>4</sup>.

Assessing PROs is essential to evaluate the effect of technology treatment on health status.<sup>18</sup> Previous studies have shown improvement in psychosocial outcomes when switching to AID. For instance, a study showed that use of C-AID led to better sleep quality, less fear of hypoglycemia, and overall higher quality of life in adults, compared to SAP therapy.<sup>19</sup> Studies focusing on OS-AID such as AndroidAPS and Loop found similar results.<sup>5,20</sup> However, to our knowledge, this is the first study comparing OS-AID with C-AID in a variety of PROs, as previous studies targeted conventional treatment modalities or focused on a small number of PROs.

Overall, while diabetes distress rate in our study was similar with previous work,<sup>21,22</sup> both OS-AID and C-AID participants in our study displayed higher levels of fear of hypoglycemia and worse sleep quality than other studies.<sup>22,23</sup> This discrepancy can be explained first by the controlled setting of C-AID trials with recruitment of a more homogenous sample, in contrast with our real-world setting. Second, the mean duration of AID use (15 months) observed in our sample is longer than other trials in which the duration is usually between 3 to 6 months. The PRO benefits from AID may decrease over time.

Several reasons underlie the caution healthcare professionals possess towards OS-AID systems observed in a recent study<sup>24</sup>. First, there is a risk of severe device failure, especially when using outdated and/or out of warranty pumps and unregulated algorithms, possibly leading to severe hypoglycemia or DKA. Our study suggests that this risk is minimal and comparable with C-AID systems in our 3-month observation. Our results are consistent with the 48-week OS-AID CREATE trial, in which no episode of severe hypoglycemia or DKA occurred.<sup>7,16</sup> Further reassurance can be found in the low occurrence of non-severe ADEs (e.g., component failures, connectivity issues) in both our study groups (1.5 event/participant). Second, no severe hypoglycemia was observed in our sample. A study even found that the rate of reported severe hypoglycemia episodes was reduced by 10-fold after switching from conventional therapies to OS-AID.<sup>6</sup> However, our findings show greater TBR (<3.9 mmol/L) for the OS-AID group compared to the C-AID group (3.9% vs 1.8%). Reasons may be that the OS-AID group used a lower glucose target leading to more aggressive insulin delivery, had a lower level of fear of hypoglycemia, and may be more

knowledgeable about diabetes management. These could lead to a more lenient approach to glucose management, increasing hypoglycemia risks.<sup>25</sup> These results contrast with other findings with OS-AID group presenting similar time in hypoglycemia with C-AIDs.<sup>9</sup> Reasons for this discrepancy include different study designs (prospective design, with additional blinded CGM, and use of different OS-AID algorithms in our study) and baseline characteristics (e.g., lower HbA1c in our study). Head-to-head comparison between OS-AID and C-AID in RCTs are therefore warranted. Nevertheless, time spent in clinically significant hypoglycemia (<3.0 mmol/L) was similar between the two groups. Of note, the recent Pancreas4all RCT study on an OS-AID suggested that, compared with hybrid closed-loop mode, the full closed-loop mode of this OS-AID could further reduce risks for hypoglycemia without increasing the risks for hyperglycemia.<sup>26</sup>

Due to the lengthy process of development and regulatory approval, the availability of C-AID is limited for most of PWT1D globally.<sup>4</sup> Our study suggests the effectiveness and safety of OS-AID by comparing them with their commercial counterparts. This more accessible and flexible option could allow more PWT1D globally to benefit from AID technology, promoting health equity. Moreover, our study provides healthcare professionals, healthcare regulators, and policymakers with reassuring objective real-world information on OS-AIDs. Further, OS-AID development could greatly benefit the industry: this user-driven, rapidly developed and tested, and more flexible OS-AID model is a good channel to inform the industry of users' needs, which could reduce development time and costs.

General opinion often depicts OS-AID users as “highly tech-savvy, highly engaged”, with a background in computer science.<sup>4</sup> A global survey on 897 OS-AID users found that, while most users had at least a university degree, only a quarter majored in computer science and information.<sup>27</sup> This contrasts with “lack of necessary technical knowledge to build OS-AID”, a barrier highlighted by both PWT1D not using OS-AID and healthcare professionals.<sup>28</sup> This perceived gap can be compensated and is demystified by the OS-AID online community, who plays a major role in supporting OS-AID use regarding both troubleshooting and general support.<sup>4</sup> Moreover, the level of patient engagement in their diabetes care has not been previously

evaluated due to the lack of validated scales. Therefore, it is arguable to assume that OS-AID users tend to be more engaged with their diabetes care, potentially leading to better glucose outcomes than those using other treatment modalities. However, AID use, due to its higher cost, is linked to higher socio-economical status, which is also a determinant of patient engagement,<sup>29</sup> and that should be the focus when addressing the accessibility of these technologies.

Our study has several limitations. First, while prospective, our design is still observational. However, several factors were adjusted to reduce selection and confounding bias and obtaining real-world data on OS-AID is essential to assess all AID technologies<sup>4</sup>. Second, despite the fact that we aimed to include all subtypes of OS-AIDs and C-AIDs, most OS-AID participants were Loop users and only C-AIDs that were available in Canada during the study were included. Future studies will be needed to investigate the effectiveness and safety of other AID subtypes. The third limitation would be the validity of these results in other socioeconomic and ethnic groups, since our sample is predominantly Caucasian, highly educated and affluent. Future research should address these gaps to further support inclusivity. Lastly, some of the variables analyzed were self-reported (e.g., laboratory results) which is possibly associated with recall bias, although good agreement between self-reported and lab-measured A1c have been reported.<sup>30</sup>

In conclusion, we observed that OS-AIDs are non-inferior to C-AIDs regarding TIR% during four prospective weeks, with lower mean glucose value and shorter time spent in hyperglycemia. Though the OS-AID group spent more time in hypoglycemia, it was within the recommended range and accompanied by a lower level of fear of hypoglycemia. These clinically relevant findings further support the use of OS-AID, a more accessible and flexible option, in adult PWT1D. OS-AID is an excellent example of user-driven innovation that empowers people living with medical conditions and their caregivers, who are seeking solutions to more closely match their unmet needs. This approach can serve as a model for other chronic diseases.

## References

1. DiMeglio LA, Evans-Molina C, Oram RA. Type 1 diabetes. *Lancet*. 2018;391(10138):2449-62.
2. Brazeau AS, Messier V, Talbo MK, Gagnon C, Taleb N, Fortier I, et al. Self-reported Severe and Nonsevere Hypoglycemia in Type 1 Diabetes: Population Surveillance Through the BETTER Patient Engagement Registry: Development and Baseline Characteristics. *Can J Diabetes*. 2022;46(8):813-21.
3. Phillip M, Nimri R, Bergenstal RM, Barnard-Kelly K, Danne T, Hovorka R, et al. Consensus Recommendations for the Use of Automated Insulin Delivery Technologies in Clinical Practice. *Endocrine reviews*. 2023;44(2):254-80.
4. Braune K, Lal RA, Petruzelkova L, Scheiner G, Winterdijk P, Schmidt S, et al. Open-source automated insulin delivery: international consensus statement and practical guidance for health-care professionals. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. 2022;10(1):58-74.
5. Wu Z, Luo S, Zheng X, Bi Y, Xu W, Yan J, et al. Use of a do-it-yourself artificial pancreas system is associated with better glucose management and higher quality of life among adults with type 1 diabetes. *Ther Adv Endocrinol Metab*. 2020;11:2042018820950146.
6. Lum JW, Bailey RJ, Barnes-Lomen V, Naranjo D, Hood KK, Lal RA, et al. A Real-World Prospective Study of the Safety and Effectiveness of the Loop Open Source Automated Insulin Delivery System. *Diabetes Technol Ther*. 2021;23(5):367-75.
7. Burnside MJ, Lewis DM, Crocket HR, Meier RA, Williman JA, Sanders OJ, et al. Open-Source Automated Insulin Delivery in Type 1 Diabetes. *N Engl J Med*. 2022;387(10):869-81.
8. U.S. Food and Drug Administration. FDA Roundup: January 24, 2023. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-roundup-january-24-2023> (accessed May 4, 2023)
9. Jeyaventhan R, Gallen G, Choudhary P, Hussain S. A real-world study of user characteristics, safety and efficacy of open-source closed-loop systems and Medtronic 670G. *Diabetes Obes Metab*. 2021;23(8):1989-94.

10. Battelino T, Alexander CM, Amiel SA, Arreaza-Rubin G, Beck RW, Bergenstal RM, et al. Continuous glucose monitoring and metrics for clinical trials: an international consensus statement. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. 2023;11(1):42-57.
11. Buysse DJ, Reynolds CF, 3rd, Monk TH, Berman SR, Kupfer DJ. The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Res*. 1989;28(2):193-213.
12. Martin-Delgado J, Guilabert M, Mira-Solves J. Patient-Reported Experience and Outcome Measures in People Living with Diabetes: A Scoping Review of Instruments. *The patient*. 2021;14(6):759-73.
13. Bergenstal RM, Garg S, Weinzimer SA, Buckingham BA, Bode BW, Tamborlane WV, et al. Safety of a Hybrid Closed-Loop Insulin Delivery System in Patients With Type 1 Diabetes. *JAMA*. 2016;316(13):1407-8.
14. Melmer A, Zuger T, Lewis DM, Leibrand S, Stettler C, Laimer M. Glycaemic control in individuals with type 1 diabetes using an open source artificial pancreas system (OpenAPS). *Diabetes Obes Metab*. 2019;21(10):2333-7.
15. Wu Z, Bonhoure A, Lebbar M, Raffray M, Devaux M, Grou C, et al. Do-It-Yourself Automated Insulin Delivery Systems Are Non-inferior to Commercial Automated Insulin Delivery Systems in Glucose Management Among Adults With Type 1 Diabetes: A Real-world Study. *Canadian Journal of Diabetes*. 2022;46(7):S26
16. Burnside MJ, Lewis DM, Crocket HR, Meier RA, Williman JA, Sanders OJ, et al. Extended Use of an Open-Source Automated Insulin Delivery System in Children and Adults with Type 1 Diabetes: The 24-Week Continuation Phase Following the CREATE Randomized Controlled Trial. *Diabetes Technol Ther*. 2023;25(4):250-9.
17. Nanayakkara N, Sharifi A, Burren D, Elghattis Y, Jayarathna DK, Cohen N. Hybrid Closed Loop Using a Do-It-Yourself Artificial Pancreas System in Adults With Type 1 Diabetes. *Journal of diabetes science and technology*. 2023:19322968231153882.
18. Wu Z, Bandini A, Brazeau AS, Rabasa-Lhoret R. Patient-reported outcome measures (PROMs) and patient-reported experience measures (PREMs), it's time to give more credits to patients'

voice in research: the example of assessing hypoglycemia burden. *Diabetes Metab.* 2023;49(2):101417.

19. Beato-Vibora PI, Gallego-Gamero F, Ambrojo-Lopez A, Gil-Poch E, Martin-Romo I, Arroyo-Diez FJ. Amelioration of user experiences and glycaemic outcomes with an Advanced Hybrid Closed Loop System in a real-world clinical setting. *Diabetes Res Clin Pract.* 2021;178:108986.

20. Wong JJ, Hood KK, Hanes SJ, Lal RA, Naranjo D. Psychosocial Effects of the Loop Open-Source Automated Insulin Delivery System. *Journal of diabetes science and technology.* 2022:19322968221105288.

21. Hood KK, Laffel LM, Danne T, Nimri R, Weinzimer SA, Sibayan J, et al. Lived Experience of Advanced Hybrid Closed-Loop Versus Hybrid Closed-Loop: Patient-Reported Outcomes and Perspectives. *Diabetes Technol Ther.* 2021;23(12):857-61.

22. Bisio A, Gonder-Frederick L, McFadden R, Chernavsky D, Voelmle M, Pajewski M, et al. The Impact of a Recently Approved Automated Insulin Delivery System on Glycemic, Sleep, and Psychosocial Outcomes in Older Adults With Type 1 Diabetes: A Pilot Study. *Journal of diabetes science and technology.* 2022;16(3):663-9.

23. Boscarì F, Ferretto S, Cavallin F, Bruttomesso D. Switching from predictive low glucose suspend to advanced hybrid closed loop control: Effects on glucose control and patient reported outcomes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2022;185:109784.

24. Morrison AE, Senior PA, Bubela T, Farnsworth K, Witteman HO, Lam A. Do-It-Yourself and Commercial Automated Insulin Delivery Systems in Type 1 Diabetes: An Uncertain Area for Canadian Health-care Providers. *Can J Diabetes.* 2022;46(8):863-70.

25. Paiement K, Frenette V, Wu Z, Suppère C, Messier V, Lasalle-Vaillancourt A, et al. Is a better understanding of management strategies for type 1 diabetes associated with a lower risk of developing hypoglycemia during and after physical activity? *Canadian Journal of Diabetes.* 2022;46(5):526-34

26. Petruzalkova L, Neuman V, Plachy L, Kozak M, Obermannova B, Kolouskova S, et al. First Use of Open-Source Automated Insulin Delivery AndroidAPS in Full Closed-Loop Scenario: Pancreas4ALL Randomized Pilot Study. *Diabetes Technol Ther.* 2023;25(5):315-23.

27. Braune K, Gajewska KA, Thieffry A, Lewis DM, Froment T, O'Donnell S, et al. Why #WeAreNotWaiting-Motivations and Self-Reported Outcomes Among Users of Open-source Automated Insulin Delivery Systems: Multinational Survey. *Journal of medical Internet research*. 2021;23(6):e25409.
28. O'Donnell S, Cooper D, Chen Y, Ballhausen H, Lewis DM, Froment T, et al. Barriers to uptake of Open-Source automated insulin delivery Systems: Analysis of socioeconomic factors and perceived challenges of adults with type 1 diabetes from the OPEN survey. *Diabetes Res Clin Pract*. 2023;197:110235.
29. Adjei Boakye E, Varble A, Rojek R, Peavler O, Trainer AK, Osazuwa-Peters N, et al. Sociodemographic Factors Associated With Engagement in Diabetes Self-management Education Among People With Diabetes in the United States. *Public Health Rep*. 2018;133(6):685-91.
30. Wu Z, Rabasa-Lhoret R, Messier V, Shohoudi A, Dasgupta K, Pelletier J, et al. Self-reported haemoglobin A1c highly agrees with laboratory-measured haemoglobin A1c among adults living with type 1 diabetes: A BETTER registry study. *Diabetes Metab*. 2022;48(1):101277.

## TABLES

**Table 1. Characteristics of Participants**

	<b>Total (N=78)</b>	<b>OS-AID (N=26)</b>	<b>C-AID (N=52)</b>	<b>P value</b>
<b>Sex, Female</b>	47 (60.3)	14 (53.8)	33 (63.5)	0.41
<b>Ethnicity, Caucasian</b>	74 (94.9)	24 (92.3)	50 (96.2)	0.60
<b>Age (years)</b>	44.0 (14.6)	39.6 (11.2)	46.2 (15.7)	<b>0.035</b>
<b>Annual household income &gt; CA\$100,000, yes *</b>	43 (57.3)	19 (76.0)	24 (48.0)	<b>0.021</b>
<b>Education, Bachelor degree or above</b>	45 (57.7)	18 (69.2)	27 (51.9)	0.15
<b>Full time employment, yes</b>	58 (74.4)	20 (76.9)	38 (73.1)	0.71
<b>Health insurance status, public insurance only</b>	7 (9.0)	1 (3.8)	6 (11.5)	0.41
<b>Body mass index (kg/m<sup>2</sup>)</b>	26.2 (23.2, 29.1)	26.7 (22.9, 30.0)	25.7 (23.1, 28.6)	0.75
<b>HbA1c (%)<sup>†</sup></b>	6.7 (0.7)	6.5 (0.8)	6.8 (0.7)	0.065
<b>Diabetes duration (years)</b>	27.0 (14.4)	24.5 (14.0)	28.2 (14.6)	0.19
<b>Duration of AID use (months)<sup>‡</sup></b>	15.6 (7.9, 27.4)	18.6 (9.8, 30.2)	12.3 (6.7, 27.1)	0.27
<b>Percentage of time spent in automode for AID system,<sup>§  </sup></b>	96.0 (93.0, 99.0)	99.0 (97.5, 99.0)	95.0 (92.0, 98.0)	<b>&lt;0.001</b>
<b>Use of ultra-rapid acting insulin, yes</b>	15 (19.2)	11 (42.3)	4 (7.7)	<b>0.001</b>
<b>Total daily insulin dosage (Unit/kg)<sup>  </sup></b>	0.57 (0.44, 0.66)	0.54 (0.42, 0.61)	0.57 (0.45, 0.68)	0.23

Data are presented as Mean (SD), median (Q1-Q3), or n (%).

Abbreviations: AID, automated insulin delivery; C-AID, commercial automated insulin delivery; OS-AID, open-source automated insulin delivery; HbA1c, glycated haemoglobin A1c.

\* 3 missing data; † 1 missing data; ‡ 5 missing data, § this variable was collected from week 0 to 4; || 1 missing data;

**Table 2. Comparison of glucose outcomes (24 hour)**

	<b>OS-AID (N=25)</b>	<b>C-AID (N=52)</b>	<b>P value</b>
<b>TIR (3.9–10.0 mmol/L) (%)</b>	78.3 (11.0)	71.2 (10.9)	<b>&lt; 0.001*</b>
			<b>0.009</b>
<b>Mean glucose value (mmol/L)</b>	7.7 (1.2)	8.7 (1.1)	<b>&lt; 0.001</b>
<b>GMI (%)</b>	6.6 (0.5)	7.1 (0.5)	<b>&lt; 0.001</b>
<b>% CGM time &lt; 3.9 mmol/L</b>	3.9 (3.1)	1.8 (1.3)	<b>&lt; 0.001</b>
<b>% CGM time &lt; 3.0 mmol/L</b>	0.5 (0.2, 1.4)	0.3 (0.1, 0.6)	0.055
<b>% CGM time &gt; 10.0 mmol/L</b>	17.8 (11.8)	27.0 (11.4)	<b>0.002</b>
<b>% CGM time &gt; 13.9 mmol/L</b>	2.2 (0.9, 6.5)	4.3 (2.5, 7.8)	<b>0.032</b>
<b>SD (mmol/L)</b>	2.6 (2.1, 3.3)	2.8 (2.5, 3.0)	0.27
<b>CV (%)</b>	34.4 (6.8)	32.9 (3.7)	0.22
<b>MAGE (mmol/L)</b>	4.7 (1.4)	5.2 (1.0)	0.068

Data are presented as mean (SD) or median (Q1-Q3).

\* p value for non-inferiority comparison (non-inferiority margin 5%).

Abbreviations: AID, automated insulin delivery; C-AID, commercial automated insulin delivery; CGM, continuous glucose monitoring; CV, coefficient of variation; GMI, glucose management indicator; MAGE, mean amplitude of glycemic excursion; OS-AID, open-source automated insulin delivery; SD, standard deviation; TIR, time in range.

**Table 3. Patient-reported outcomes scores.**

	<b>Total N=78</b>	<b>OS-AID N=26</b>	<b>C-AID N=52</b>	<b>P value</b>
<b>Sleep quality (PSQI)*</b>	8.7 ± 3.4	7.8 ± 3.5	9.2 ± 3.3	0.061
Poor sleep quality, yes	68 (88.3)	19 (76.0)	49 (94.2)	0.061
<b>Treatment satisfaction (DTSQ)</b>	31.0 (29.0, 34.0)	32.0 (30.0, 35.0)	30.0 (28.0, 34.0)	0.30
<b>Quality of life (ADD-QoL)*</b>	-1.6 (-2.6, -0.79)	-1.5 (-2.5, -0.9)	-1.4 (-2.5, -0.6)	0.89
<b>Diabetes distress (DDS)*</b>	1.7 (1.3, 2.2)	1.7 (1.4, 2.1)	1.6 (1.2, 2.1)	0.89
Elevated diabetes distress, yes	8 (10.4)	3 (12.0)	5 (9.6)	0.75
<b>Fear of hypoglycaemia (HFS-II)</b>				
Total score †	52.5 (45.5, 60.0)	48.0 (41.2, 52.5)	54.5 (48.2, 61.7)	<b>&lt;0.001</b>
Behaviour subscale ‡	24.0 (20.0, 27.5)	21.5 (19.2, 24.0)	25.5 (23.0, 28.0)	<b>&lt;0.001</b>
Worry subscale §	28.0 (24.0, 35.0)	25.5 (21.0, 30.0)	29 (25.0, 34.7)	<b>0.001</b>
<b>Hypoglycaemia awareness (Clarke score)*</b>	1.0 (0.0, 2.0)	0.5 (0.0, 1.0)	1.0 (0.0, 2.0)	0.64
Impaired hypoglycaemia awareness, yes	11 (14.3)	2 (8.0)	9 (17.3)	0.31
<b>Hypoglycaemia awareness (Gold score)*</b>	2.0 (2.0, 3.0)	2.0 (1.0, 2.0)	2.0 (2.0, 3.0)	0.36
Impaired hypoglycaemia awareness, yes	16 (20.8)	4 (16.0)	12 (23.1)	0.31

Data is presented as mean ± SD, median (Q1, Q3), or n(%). Missing data: \*n=1, †n=6, ‡n=5, §n=3.

Abbreviations and explanations: ADD-QoL, Audit of Diabetes-dependant Quality of Life (higher score reflects higher quality of life); C-AID, commercial AID; DDS, Diabetes Distress Scale (high level of distress if score>3); DTSQ, Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire (higher score reflects higher satisfaction, total score is 36); HFS-II, Hypoglycaemia Fear Survey-II (total score is 132, 60 for behaviour and 72 for worry subscale, higher score reflects greater fear); OS-AID, open-source automated insulin delivery; PSQI, Pittsburgh Sleep Quality Index (poor sleep quality if score >5).

**Table 4. Adverse events and effects.**

	<b>Total N=78</b>	<b>OS-AID N=26</b>	<b>C-AID N=52</b>
<b>Serious adverse events</b>			
Severe hypoglycemia *	0	0	0
Diabetic ketoacidosis	0	0	0
<b>Adverse device effects</b>			
Total	115	37	78
Personal CGM issues (e.g. accuracy issues, signal or sensor failure)	35	8	27
Study CGM issues (e.g. accuracy issues, signal or sensor failure)	9	4	5
Catheter malfunction (e.g. obstruction)	18	2	16
Defective pump (e.g.. breakage, failure, batteries issues)	9	7	1
Skin reactions (e.g. local rash)	2	1	1
Algorithm issues (e.g. errors, issues with update)	11	3	8
Other <sup>†</sup>	31	11	20
<b>Serious technical adverse effects</b>	0	0	0

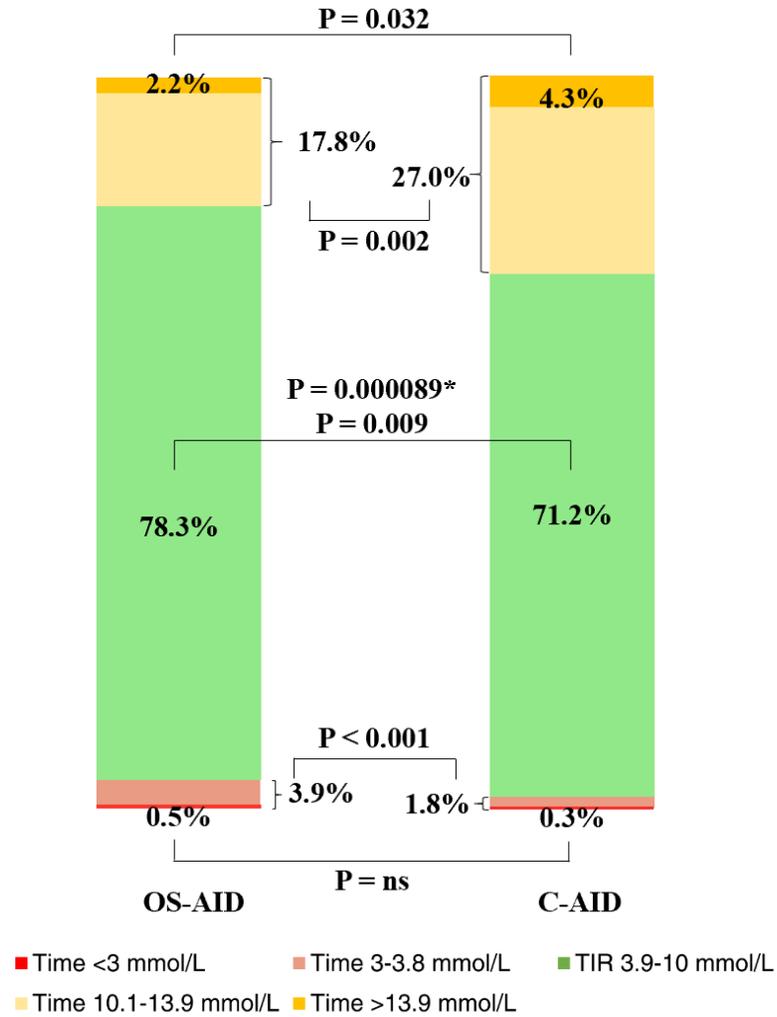
Abbreviations: C-AID, commercial AID; CGM, continuous glucose monitoring, OS-AID, open-source automated insulin delivery

\* defined as needing external assistance to recover; <sup>†</sup> including sickness unrelated to the trial (Covid-19) and adherence issues.

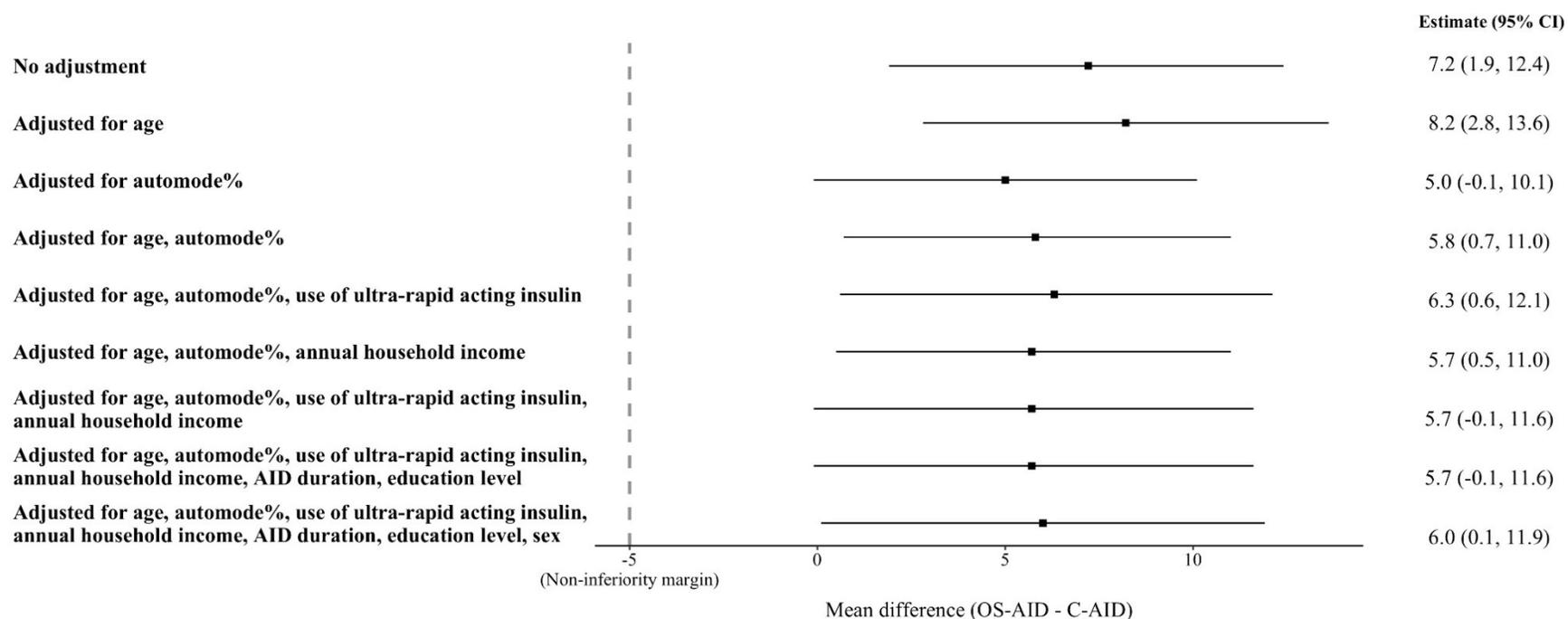
FIGURES

Figure 1: Primary and secondary glucose outcomes

A. Column charts displaying percentage of time spent in significant ranges according to continuous glucose monitoring system



**B. Non-inferiority comparison regarding primary outcome (TIR%) between OS-AID and C-AID with adjustment for confounding factors**



Panel A. \* P value for non-inferiority comparison (non-inferiority margin 5%), otherwise P values are for null hypothesis comparisons.

Panel B. OS-AID is deemed as non-inferior if the lower bound of 95% confidence interval (CI) is above the non-inferiority margin (-5).

Abbreviations: C-AID, commercial automated insulin delivery; OS-AID, open-source automated insulin delivery; ns, no significance; TIR: time in range (3-9-10-0 mmol/L)

## SUPPLEMENTARY DATA

### Table of content

**Supplement table 1** - List of participants' inclusion and exclusion criteria

**Supplement table 2.** List of variables collected during admission visit

**Supplement table 3.** Study outcomes

**Supplement table 4.** Statistical analysis

**Supplement table 5:** Comparison of composite glucose outcomes (24 hour)

**Supplement table 6:** Comparison of glucose outcomes (daytime and nighttime)

**Supplement figure 1:** Study flowchart

**References**

**Supplement table 1. List of participants' inclusion and exclusion criteria.**

<b>Inclusion criteria</b>
<ol style="list-style-type: none"><li>1. Males and females <math>\geq 18</math> years old.</li><li>2. Clinical diagnosis of type 1 diabetes for at least one year based on the investigator's judgment (C-peptide level and antibody determinations are not needed.)</li><li>3. Having been on automated insulin delivery (AID) therapy for at least 3 months.</li><li>4. Willing to carry an additional continuous glucose monitoring (CGM) device and a receiver for 30 days to collect blinded CGM data.</li><li>5. Accepting their pump setting parameters to be collected by the research team during the study period.</li></ol>
<b>Exclusion criteria</b>
<ol style="list-style-type: none"><li>1. Using regular insulin (Entuzity U500, Novolin ge Toronto or Humulin R)</li><li>2. Clinically significant nephropathy (eGFR <math>&lt; 15</math> ml/min/1.73m<sup>2</sup>, planned or on dialysis), neuropathy (e.g., known uncontrolled gastroparesis) or retinopathy (e.g., proliferative retinopathy with ongoing active treatment such as laser photocoagulation or planned surgery) as judged by the investigator</li><li>3. Recent (<math>&lt; 6</math> months) acute macrovascular event (e.g., acute coronary syndrome or cardiac surgery)</li><li>4. Anticipated therapeutic change (including change of insulin, CGM sensor or AID system type) between admission and end of the study</li><li>5. % of time spent out of automated mode <math>&gt; 10\%</math> for the study period</li><li>6. Anticipated need to use acetaminophen during the study period</li><li>7. Pregnancy (ongoing or current attempt to become pregnant) or breastfeeding</li><li>8. Plan to go abroad in a foreign country during the study period</li><li>9. Severe hypoglycemic episode within two weeks of screening</li><li>10. Severe hyperglycemic episode requiring hospitalization in the last 3 months</li><li>11. Current use of glucocorticoid medication (except low stable dose and inhaled steroids and stable adrenal insufficiency treatment e.g., Cortef®)</li><li>12. Agents affecting gastric emptying (Motilium®, Victoza®, Ozempic®, Trulicity®, Byetta® and Symlin®) as well as oral anti-diabetic agents (Metformin, Prandase®, DPP-4 inhibitors) unless at a stable dose for 3 months and without anticipated change during the study.</li><li>13. Current use of SGLT-2 inhibitors unless at a stable dose for at least 3 months, without anticipated change during the study and appropriate ketone testing is performed.</li><li>14. Known or suspected allergy to the study products (e.g., Dexcom adhesive)</li><li>15. Other serious medical illness likely to interfere with study participation or with the ability to complete the study by the judgment of the investigator</li><li>16. Anticipation of a significant change in exercise or diet regimen between admission and end of the study (i.e., starting or stopping an organized sport; planned significant diet change)</li><li>17. Anticipated radiologic examination at the time of study assessment incompatible with CGM wear (e.g., MRI)</li></ol>

18. In the opinion of the investigator, a participant who is unable or unwilling to observe the contraindications of the study device.

**Supplement Table 2. List of variables collected during admission visit.**

<b>Socio-demographics</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Sex</li> <li>2. Gender</li> <li>3. Ethnicity</li> <li>4. Household income</li> <li>5. Level of education</li> <li>6. Employment status</li> <li>7. Type of health insurance</li> </ol>
<b>Medical history</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. List of current medications</li> <li>2. Comorbidities (e.g., hypothyroidism)</li> <li>3. Recent laboratory results during past year: glycated hemoglobin A1c (HbA1c), hemoglobin, low-density lipoprotein cholesterol, urine test results (creatinine and albumin)</li> <li>4. Weight, height and Body Mass Index</li> <li>5. Smoking status</li> <li>6. Diabetes information: age of diagnosis and duration of type 1 diabetes, type and customized features of A1D (e.g., set glucose target, components brand) and duration of use, duration of catheter/pod use, type of insulin used (e.g. insulin aspart), number of severe hypoglycemia or diabetic ketoacidosis in the past year, diabetic complications (e.g. nephropathy or retinopathy).</li> </ol>
<b>Patient-reported outcomes and measures</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Hypoglycemia awareness (Clarke and Gold scores, impaired awareness if score <math>\geq 4</math>)</li> <li>2. Hypoglycemia fear (Hypoglycemia Fear Score-II, with two subscales [behavior and worry], higher score reflecting greater fear of hypoglycemia)</li> <li>3. Diabetes distress (Diabetes Distress Scale, higher level of distress if score <math>\geq 3</math>)</li> <li>4. Treatment satisfaction (Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire, higher scores reflecting greater satisfaction)</li> <li>5. Sleep quality (Pittsburgh Sleep Quality Index, disturbed sleep if score <math>&gt; 5</math>)</li> <li>6. Overall quality of life (Audit of Diabetes Dependent Quality of Life, total score ranging from -9 to +3, the smaller the value, the lower the quality of life)</li> </ol>

**Supplement Table 3. Study outcomes.**

<b>Primary outcome</b>	Percentage of time of glucose levels spent between 3.9 and 10.0 mmol/L (TIR%) based on sensor glucose value during the first 4 weeks of study period.
<b>Secondary outcomes</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Percentage of glucose levels during daytime (0600h to 2359h): between 3.9 and 7.8 mmol/L; below 3.9 mmol/L; below 3.0 mmol/L; above 10.0 mmol/L; above 13.9 mmol/L.</li> <li>2. Mean glucose levels.</li> <li>3. Glucose Management Indicator (%)</li> <li>4. Standard deviation (SD) and coefficient of variance (CV) of glucose levels</li> <li>5. Composite glucose outcomes <sup>1</sup> including proportion of participants with mean glucose &lt;8.6 mmol/L and &lt;1% time below range (&lt;3.0 mmol/L), proportion of participants with &gt;70% time in range (3.9–10.0 mmol/L) and &lt;4% time below range (&lt;3.9 mmol/), and proportion of participants with &gt;70% time in range (3.9–10.0 mmol/L) and &lt;1% time below range (&lt;3.0 mmol/)</li> <li>6. Patient reported outcome measures (as defined in Supplementary Table 2)</li> <li>7. Total insulin delivery dosage in Unit/kg of the 7 representative days prior to the third visit (week 4).</li> <li>8. Percentage of time spent in automated mode for AID systems, as reported by the various available platforms (Diasend/Glooko, Carelink, Tidepool). For Open-Source AID (OS-AID) users who do not use the aforementioned platforms, we will ask the participants to self-report the percentage of time in auto-mode based on the time when the sensor was inactive, when the system was not modulating basal, or when Nightscout logs reflected that the system was not in closed-loop mode.</li> </ol>
<b>Safety outcomes</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Non-severe hypoglycemic events (with percentage of time of glucose levels spent below 3.9 mmol/L [TBR 3.9%] from week 0 to 4 as primary safety outcome)</li> <li>2. Severe hypoglycemia defined as a severe event characterized by altered mental and/or physical functioning that requires assistance from another person for recovery</li> <li>3. Diabetic ketoacidosis</li> <li>4. Serious adverse events</li> <li>5. Technical problems including adverse device effect (ADE), serious technical adverse effects and serious adverse events.</li> </ol>

**Supplement Table 4. Statistical analysis.**

<p><b>Sample size and power calculation</b></p>	<p>We used a non-inferiority study design and calculated the sample size to detect the smallest clinically significant difference in the primary outcome (time in target). If our study fails to detect a significant difference in the primary outcome, we conclude that the difference is not clinically significant and the two types of AID system are clinically equivalent. Our study design does not preclude a difference that is less than our threshold for clinical equivalence.</p> <p>Non-inferiority margin has been set as 5%, which is considered clinically significant.<sup>1</sup> From the previous studies, we estimated the standard deviation of TIR as 9%.<sup>2,3</sup> We used a 1:2 ratio OS-AID user arm versus the commercial AID users, to facilitate recruitment. Taking into account a 10% rate of dropout, we consequently calculated that 126 participants (84 commercial AID and 42 OS-AID users) would provide at least an 80% power at the 2.5% significance level to show clinical equivalence.</p>
<p><b>Interim analysis and sample size recalculation</b></p>	<p>Interim analysis was planned after the first 45 participants (30 commercial AID and 15 OS-AID users) have their data completed. Following the O'Brien-Fleming approach, if the primary hypothesis was significant at 0.0054 (p-value &lt; 0.0054 for two-sided tests), we plan to continue as planned but the sample size will be updated (recalculated) based on the information collected on the 45 subjects (means and standard deviations). In the final analysis using the full sample (per-protocol set), the primary hypothesis will be only significant at 0.0492 (p-value &lt; 0.0492 for two-sided tests) to maintain the overall study type I error (alpha) at 0.05 and avoid increase in error as a result of increase in the number of analyses.</p> <p>Based on the interim analysis results (which demonstrated non-inferiority of OS-AID for the primary endpoint, with a mean TIR% of 82.0 (SD 8.1) for OS-AID and 73.1 (SD 9.0) for C-AID group), the recruitment goal was decided by a panel discussion to last until September 2022, to have at least 25 OS-AID and 50 C-AID users (25 Tandem Control-IQ and 25 Medtronic 670/770G) to ensure sufficient safety data collection and allow sub-group analyses.</p>
<p><b>Statistical tests</b></p>	<p>Full analysis set is defined as participants who have finished recruitment and have worn at least 1 day of study CGM. Per-protocol set is defined as participants who have finished recruitment and have at least 70% of CGM</p>

	<p>data from 14 days, which is recommended by an international consensus of CGM.<sup>4</sup> The efficiency analysis was performed using the per-protocol set. The safety analysis was performed using the full analysis set.</p> <p><u>Participant characteristics:</u> Continuous variables between groups were compared using t-test (normally distributed) or Mann-Whitney test (non-normally distributed), and categorical variables were compared using chi-square test.</p> <p><u>Primary outcome:</u> Since the normality assumption holds, a two-sample independent t-test was used to compare the primary outcome between the two study groups and test for non-inferiority of OS-AID using a non-inferiority margin of 5%. To consider possible confounding factors, non-inferiority was assessed with linear models, by examining if the lower boundary of the 95%CI of primary outcome difference is higher than the non-inferiority margin (5%) while adjusting for age, sex, percentage of time spent in auto mode for AID systems, duration of AID use, use of ultra-rapid acting insulin, annual household income, and educational level. To test for differences between groups, linear models were used to compare the primary outcome of OS-AID vs C-AID.</p> <p><u>Secondary outcomes:</u> The same approach as one used for the primary outcome was used for all the continuous secondary outcomes, where groups were compared using linear models (continuous variables) or logistic regression (categorical variables), with <math>p &lt; 0.05</math> as statistical significance.</p> <p>Missing data:</p> <p>The HFS-II questionnaire score comprises two subscales (worry and behavior), and each subscale contains a set of items (18 and 15, respectively). In our study, missing item data was observed in both subscales of the HFS-II questionnaire (6% of total items). As recommended,<sup>5</sup> we followed the proration approach, in which missing item data is replaced with the mean score obtained from the other available items within scale, allowing for total score calculation. If more than 20% of item data were missing, subscale and total score were deemed missing and not included in the analysis (this was the case for 6 participants).</p> <p>All analyses were performed in R studio version 4.1.2 and SPSS version 25.0.</p>
--	---

**Supplement Table 5: Comparison of composite glucose outcomes (24 hour)**

	<b>OS-AID (N=25)</b>	<b>C-AID (N=52)</b>	<b>P value</b>
Proportion of participants with mean glucose < 8.6 mmol/L and <1% time below range (<3.0 mmol/)	12 (48.0)	24 (46.2)	0.88
Proportion of participants with >70% time in range (3.9–10.0 mmol/L) and <4% time below range (<3.9 mmol/)	8 (32.0)	13 (25.0)	0.52
Proportion of participants with >70% time in range (3.9–10.0 mmol/L) and <1% time below range (<3.0 mmol/)	12 (48.0)	28 (53.8)	0.63

Data are presented as mean (SD) or median (Q1-Q3)

Abbreviations: AID, automated insulin delivery; C-AID, commercial automated insulin delivery; OS-AID, open-source automated insulin delivery

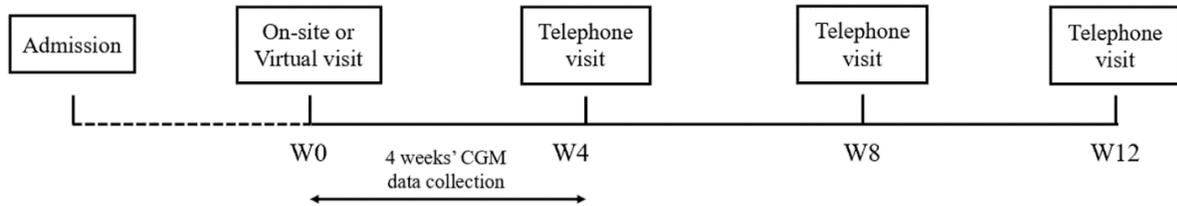
**Supplement Table 6: Comparison of glucose outcomes (daytime and nighttime)**

	<b>OS-AID</b>	<b>C-AID</b>	<b>P value</b>
<b>Daytime (06:00 – 23:59)</b>			
<b>TIR (3.9–10.0 mmol/L) (%)</b>	77.6 (11.8)	69.3 (11.6)	<b>0.005</b>
<b>Mean glucose value (mmol/L)</b>	7.8 (1.2)	8.8 (1.2)	<b>&lt; 0.001</b>
<b>% CGM time &lt; 3.9 mmol/L</b>	3.6 (2.7)	1.9 (1.4)	<b>&lt; 0.001</b>
<b>% CGM time &lt; 3.0 mmol/L</b>	0.5 (0.2, 1.4)	0.3 (0.1, 0.8)	0.065
<b>% CGM time &gt; 10.0 mmol/L</b>	18.8 (12.9)	28.8 (12.3)	<b>0.002</b>
<b>% CGM time &gt; 13.9 mmol/L</b>	2.1 (0.5, 6.7)	4.4 (2.7, 9.8)	<b>0.014</b>
<b>SD (mmol/L)</b>	2.7 (0.8)	2.9 (0.6)	0.14
<b>CV (%)</b>	34.1 (6.1)	33.3 (3.6)	0.50
<b>Nighttime (00:00 – 05:59)</b>			
<b>TIR (3.9–10.0 mmol/L) (%)</b>	82.2 (75.3, 86.4)	77.9 (71.6, 85.4)	0.097
<b>Mean glucose value (mmol/L)</b>	7.2 (6.3, 8.1)	8.2 (7.7, 8.9)	<b>&lt; 0.001</b>
<b>% CGM time &lt; 3.9 mmol/L</b>	2.7 (1.2, 6.4)	1.0 (0.5, 2.5)	<b>0.002</b>
<b>% CGM time &lt; 3.0 mmol/L</b>	0.5 (0.1, 1.6)	0.2 (0, 0.5)	<b>0.013</b>
<b>% CGM time &gt; 10.0 mmol/L</b>	13.7 (4.6, 18.4)	20.2 (13.0, 27.2)	<b>0.005</b>
<b>% CGM time &gt; 13.9 mmol/L</b>	1.57 (0, 3.9)	2.6 (0.8, 4.8)	0.14
<b>SD (mmol/L)</b>	2.4 (1.6, 2.8)	2.4 (2.1, 2.8)	0.97
<b>CV (%)</b>	32.1 (7.4)	29.5 (5.3)	0.083

Data are presented as mean (SD) or median (Q1-Q3)

Abbreviations: AID, automated insulin delivery; C-AID, commercial automated insulin delivery; CGM, continuous glucose monitoring; CV, coefficient of variation; GMI, glucose management indicator; OS-AID, open-source automated insulin delivery; SD, standard deviation; TIR, time in range

## Supplement Figure 1: Study flowchart



## References

1. Battelino T, Alexander CM, Amiel SA, Arreaza-Rubin G, Beck RW, Bergenstal RM, et al. Continuous glucose monitoring and metrics for clinical trials: an international consensus statement. *The lancet Diabetes & endocrinology*. 2023;11(1):42-57.
2. Bergenstal RM, Garg S, Weinzimer SA, Buckingham BA, Bode BW, Tamborlane WV, et al. Safety of a Hybrid Closed-Loop Insulin Delivery System in Patients With Type 1 Diabetes. *JAMA*. 2016;316(13):1407-8.
3. Melmer A, Zuger T, Lewis DM, Leibrand S, Stettler C, Laimer M. Glycaemic control in individuals with type 1 diabetes using an open source artificial pancreas system (OpenAPS). *Diabetes Obes Metab*. 2019;21(10):2333-7.
4. Battelino T, Danne T, Bergenstal RM, Amiel SA, Beck R, Biester T, et al. Clinical Targets for Continuous Glucose Monitoring Data Interpretation: Recommendations From the International Consensus on Time in Range. *Diabetes Care*. 2019;42(08):1593-603.
5. Downey RG, King C. Missing data in Likert ratings: A comparison of replacement methods. *J Gen Psychol*. 1998;125(2):175-91.

## Chapitre 6 – Discussion

Au cours de ce mémoire, nous présentons la première étude prospective, utilisant des données CGM, comparant les DDAI-OS (principalement Loop) aux DDAI commerciaux hybrides disponibles au Canada (Minimed 670G et T:slim Control-IQ). Dans les prochains paragraphes, nous allons détailler nos résultats obtenus et leur signification.

### 6.1 Résultats de glucose

#### 6.1.1 Temps passé dans la cible optimale de glucose (%TIR)

##### 6.1.1.1 Constat

Nous avons démontré que sur une période prospective de 30 jours, les utilisateurs de DDAI-OS hybrides ont passé 7,2% de TIR% de plus que les DDAI commerciaux hybrides, ce qui correspond à 1 heure et 43 minutes de plus dans la cible optimale de glucose. La non-infériorité des DDAI-OS relativement aux DDAI commerciaux hybrides en termes de contrôle glycémique a donc été atteinte. Le TIR% moyen de notre échantillon, indépendamment des systèmes utilisés, était par ailleurs impressionnant : 73,5%, soit au-dessus du seuil recommandé par les sociétés savantes (>70%), de même que l'HbA1c basale (6,7% en moyenne). L'amélioration diurne du TIR% (notamment via une diminution du temps passé en hyperglycémie) chez les DDAI-OS est à l'origine de cette différence de %TIR avec les DDAI commerciaux (table supplémentaire 6, p. 100). Ceci est particulièrement intéressant quand on sait que la période diurne est celle présentant le plus de défis pour les PvDT1 (du fait des périodes prandiales et d'activités)(157), et que l'efficacité des DDAI hybrides commerciaux relativement aux autres modalités de traitement est plutôt sur la période nocturne, qui amène à l'amélioration du TIR% global (158). De plus, ces résultats ont été observés même après ajustement sur des potentiels facteurs confondants, comme l'âge ou le temps passé en boucle fermé.

### 6.1.1.2 Explications

Plusieurs explications sous-tendent ces observations. Les cibles glycémiques programmées dans les DDAI-OS étaient plus basses que celles des DDAI commerciaux souvent fixées par l'industriel: ainsi, la plupart des utilisateurs DDAI-OS avaient fixé une cible de glucose < 6,0 mmol/L (108 mg/dL). Les bolus de correction automatiques (Autobolus dans Loop) jouent également un rôle dans la correction glycémique diurne. En effet, tandis qu'ils sont inexistantes dans Minimed 670G et limités à un par heure dans T:slim Control IQ, ils peuvent être utilisés aussi souvent que nécessaire dans Loop (principal DDAI-OS représenté dans cette étude : 25/26 des participants DDAI-OS). Ainsi, 68% des participants DDAI-OS étaient des utilisateurs d'Autobolus. De façon intéressante, la version la plus récente du DDAI commercial de Medtronic (Minimed 780G) intègre certaines de ces fonctionnalités (3 cibles de glucose programmables possibles et un algorithme plus agressif) (134). Le temps passé en boucle fermé aurait pu être une autre justification, mais les résultats de glucose observés se sont maintenus même après ajustement par cette variable confondante. Ceci n'est pas surprenant car bien que le temps passé en boucle fermé fût supérieur pour le groupe DDAI-OS (99% vs 95%), celui des DDAI commerciaux restait toutefois considérable (>90%). Il semble donc que la performance des DDAI-OS repose en partie sur l'algorithme utilisé, en l'occurrence Loop.

Les résultats de TIR% du groupe DDAI-OS sont similaires à ceux observés dans l'unique étude de devis rétrospectif comparant les DDAI-OS (dont 50% Loop) au DDAI commercial hybride (Minimed 670G), avec un TIR% pour le groupe DDAI-OS hybride à 78,5% vs 68,2% pour le groupe DDAI commercial (146). Les études avec d'autres comparateurs que les DDAI commerciaux retrouvent des niveaux de TIR% similaires, voire un peu plus élevés pour OpenAPS et AndroidAPS que les DDAI commerciaux (159). Ceci peut être expliqué par l'utilisation de fonctionnalités performantes non disponibles dans Loop, comme Autotune, permettant de calibrer et faire varier automatiquement des spécificités d'utilisateurs comme la sensibilité à l'insuline ou les ratios insuline/glucides. L'adaptabilité et l'individualisation que ces fonctionnalités autorisent permettent un meilleur reflet horaire des besoins insuliniques de l'utilisateur, amenant à de

meilleurs résultats de glucose. Les deux essais randomisés contrôlés ayant comparé les DDAI-OS aux SAP ou aux CSII retrouvent également une augmentation du %TIR, de 14,0 à 18,6%, respectivement (143,145). La phase de continuation (6 mois) d'un des essais retrouvait même une stabilisation du %TIR chez le groupe DDAI-OS (144).

#### 6.1.1.3 Rôle du profil du participant

Quel est le rôle du profil des participants dans l'obtention de ces résultats glycémiques? Un des postulats avancés par les études précédentes est que le niveau d'engagement et d'implication des utilisateurs des DDAI-OS dans la gestion de leur DT1 est plus élevé que celui des utilisateurs de DDAI commerciaux (160). Bien qu'il s'agisse d'une hypothèse logique et empirique, aucune échelle validée de mesure d'engagement n'a été utilisée dans les études antérieures et la présente. Un haut niveau socio-économique est en revanche un prédicteur d'engagement du patient dans son diabète (161). Certes, dans notre étude, les participants du groupe DDAI-OS avaient un plus haut niveau de revenu (> 100 000 CAD, 76% vs 48%,  $p=0,021$ ) que le groupe DDAI commerciaux. Cependant, le %TIR est resté significativement différent même après ajustement sur cette variable et le niveau d'éducation, ce qui est en faveur d'une performance de l'algorithme OS au moins similaire à celle du DDAI commercial.

Par ailleurs, les utilisateurs des DDAI-OS sont souvent décrits comme des connaisseurs en technologie de l'information, notamment en programmation (160). Un sondage sur 897 utilisateurs de DDAI-OS a retrouvé que, bien que la plupart des utilisateurs aient au moins un diplôme universitaire, seulement un quart ont fait des études en informatique (141). Cela contraste avec le "manque de connaissances techniques nécessaires pour construire un DDAI-OS", une barrière soulignée à la fois par les PvT1D n'utilisant pas les DDAI-OS et par les PDS, et qui peut ainsi constituer une crainte non fondée (162). Nous verrons plus loin comment les utilisateurs de DDAI-OS non connaisseurs peuvent compter sur le soutien de leurs pairs pour l'initiation et le dépannage (155).

### 6.1.2 Temps passé en hypoglycémie (%TBR)

La non-infériorité des DDAI-OS comparativement aux DDAI commerciaux sur le TIR% est contrebalancée par une augmentation du %TBR de niveau 1 (<3,9 mmol/L ou <70 mg/dL) : 3,9% vs 1,8%, soit 30 min de plus par jour en hypoglycémie. Même si en moyenne, cela reste inférieur au seuil des recommandations actuelles (<4%) (38), il convient d'y prêter attention à des fins cliniques. Globalement, les mêmes facteurs qui sous-tendent la performance des DDAI-OS en termes de %TIR sont susceptibles d'augmenter le risque d'hypoglycémie : les cibles de glucose plus basses et les bolus de correction automatiques. L'effectif de notre échantillon ne nous permet pas de comparer les utilisateurs de DDAI-OS en fonction de la cible de correction sélectionnée, ou en fonction du nombre de bolus de correction automatiques réalisés, afin d'évaluer le risque hypoglycémique en fonction de ces paramètres. Une hypothèse favorisant le risque d'hypoglycémie serait l'absence d'utilisation d'Autotune chez nos participants du groupe DDAI-OS, qui pourrait engendrer une imprécision dans les spécificités préprogrammées (la sensibilité à l'insuline et les ratios insuline/glucides), mettant nos participants plus à risque que les utilisateurs de DDAI commerciaux lorsque les cibles de correction sont plus basses. Les études ayant porté sur les autres algorithmes de DDAI-OS, comme AndroidAPS et OpenAPS, retrouvent d'ailleurs des %TBR inférieurs (autour d'1,7%)(143,150,163).

D'autre part, nous avons démontré dans cette étude que les participants du groupe DDAI-OS craignaient moins l'hypoglycémie que ceux du groupe DDAI commerciaux (HFS-II score total et sous-scores d'anxiété et de comportements inférieurs), ce qui peut favoriser des comportements plus à risque d'hypoglycémie ou encore une tolérance plus élevée aux hypoglycémies (164). En tout état de cause, les autres paramètres de qualité de vie rapportés, notamment la perception des hypoglycémies ou la qualité de vie globale, ne semblent pas en être affectés, avec des scores similaires entre les deux groupes de PA. Également, le %TBR de niveau 2 (<54 mg/dL ou <3,0 mmol/L) était similaire entre les deux groupes et inférieur aux recommandations de <1% (0,5% pour les DDAI-OS et 0,3% pour les DDAI commerciaux,  $p=0,055$ ). Des études supplémentaires sont nécessaires afin de déterminer l'impact à la fois d'une moindre

peur de l'hypoglycémie et la tolérance à l'hypoglycémie sur le risque hypoglycémique chez les PvDT1. A noter que contrairement aux prémices que de meilleures connaissances et/ou une plus grande implication dans la gestion du diabète est associée à un moindre risque d'hypoglycémie de niveau 1, certaines études suggèrent au contraire que les pvDT1 qui ont ce profil ont aussi une plus grande tolérance aux hypoglycémies (164).

## **6.2 Sécurité d'utilisation**

### **6.2.1 Problèmes techniques**

Aucun épisode d'hypoglycémie sévère ou d'acido-cétose n'a été observé durant les 12 semaines de cette étude, dans aucun des deux groupes de PA. Nous avons par ailleurs observé une même fréquence de survenue de problèmes techniques dans les deux groupes (1.5/participant sur 12 semaines). Le principal problème relaté par les participants du groupe DDAI-OS est celui de connectivité entre les composants de leur DDAI (n=8/26). Il s'agit d'un problème fréquemment rapporté, sans surprise toutefois car les composants du DDAI n'ont pas été élaborés pour communiquer entre eux (165). Néanmoins, le risque concernant l'infusion insulinaire lors d'une perte de connexion est mitigé par le retour du DDAI-OS en mode ouvert (CSII) en utilisant les débits basaux préprogrammés. Ainsi, aucun problème technique n'a occasionné d'hypoglycémie sévère ou d'acido-cétose diabétique. Les études observationnelles et interventionnelles les plus récentes confirment ces observations, même lors de situations à risque comme l'activité physique (144,145,166). Des problèmes de pompes ont également été rapportés (n=7/26), là encore sans surprise car la majorité des DDAI-OS utilisaient une pompe patch (Omnipod), régulièrement source de dysfonction (à l'origine de 85% des dysfonctions observées dans l'essai pivot de ce DDAI commercial) (167).

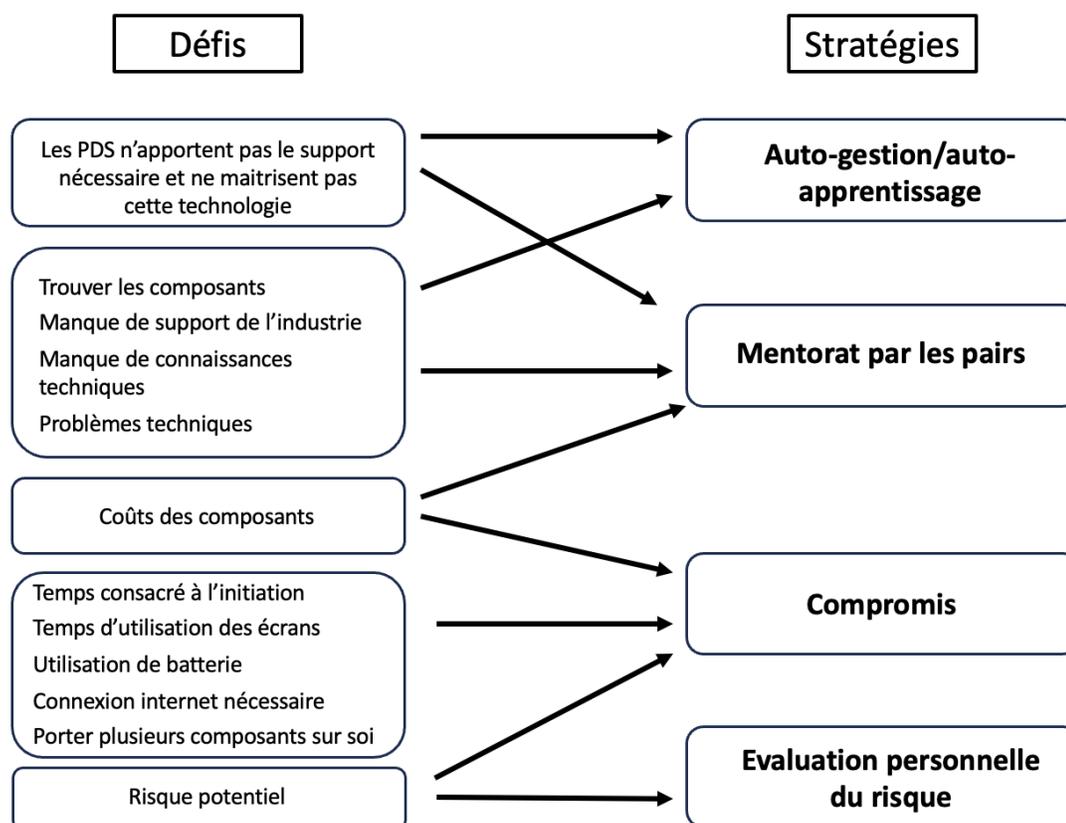
Il est également probable que les PDS et les autorités de santé sous-estiment la fréquence des problèmes techniques liés à l'utilisation des pompes dans des conditions de vie usuelles puisque ceux-ci sont rarement discutés lors des rendez-vous médicaux et aussi probablement sous déclarés aux autorités de santé. Par exemple, une étude canadienne relate que l'immense majorité des personnes utilisant une pompe à insuline ont déclaré avoir eu des problèmes

techniques lors de la dernière année d'utilisation, tels que des blocages d'infusion (52%), torsion de la canule (50%), arrêt inopiné de la pompe (55%) ou encore apparition de bulles d'air (46%) (168).

### **6.2.2 Soutien technique**

Les utilisateurs des DDAI commerciaux comptent habituellement sur le soutien d'éducateurs formés par l'industrie concernée et/ou leurs représentants pour le dépannage en cas de problèmes techniques, dont ils ont accès via des canaux bien identifiés (par ex., lignes téléphoniques). Ceci n'est pas possible pour les utilisateurs de DDAI-OS du fait de l'utilisation non homologuée des dispositifs. Cependant, ils comptent fortement sur l'appui de la communauté en ligne (mentorat par les pairs) et les documentations fournies par les concepteurs des DDAI-OS. Ainsi, un sondage sur 100 utilisateurs DDAI-OS retrouve que 57% ont recours aux groupes OS des réseaux sociaux (Facebook, Twitter ou des salles de chat virtuelles), et 36% ont recours à la documentation fournie par les concepteurs des DDAI-OS, pour la maintenance et le dépannage (155). Cet appui fourni par la communauté OS est principalement motivé par l'altruisme (155), et n'a souvent pas de limitations horaires. Le tableau 8 retrace les principales stratégies utilisées par les utilisateurs des DDAI-OS pour naviguer les défis de l'initiation et du maintien d'un DDAI-OS.

**Tableau 8.** – *Stratégies utilisées par les utilisateurs de DDAI-OS pour naviguer les défis de l’initiation et de maintien du dispositif*



*Adapté de Schipp et al.(169)*

Il est clair que l’initiation des DDAI-OS est chronophage, avec beaucoup d’expérimentation de paramétrage (170), mais les utilisateurs considèrent que le bénéfice sur leur contrôle glycémique l’emporte sur les défis observés (171). Il n’y a actuellement aucune étude ayant évalué le temps de mise en place d’un DDAI open-source. Les forums d’utilisateurs rapportent 1 à 2 jours de mise en place initiale, suivi de 2 à 3 mises à jour par an (temps évalué à 15-30 min). Pour AndroidAPS et OpenAPS, une « certification » initiale est nécessaire, durant laquelle les utilisateurs remplissent un certain nombre d’objectifs avant de pouvoir utiliser le DDAI en mode boucle fermé. Cette certification peut prendre quelques semaines en fonction de chaque utilisateur (en pratique clinique environ 4 semaines). L’objectif de cette certification est de

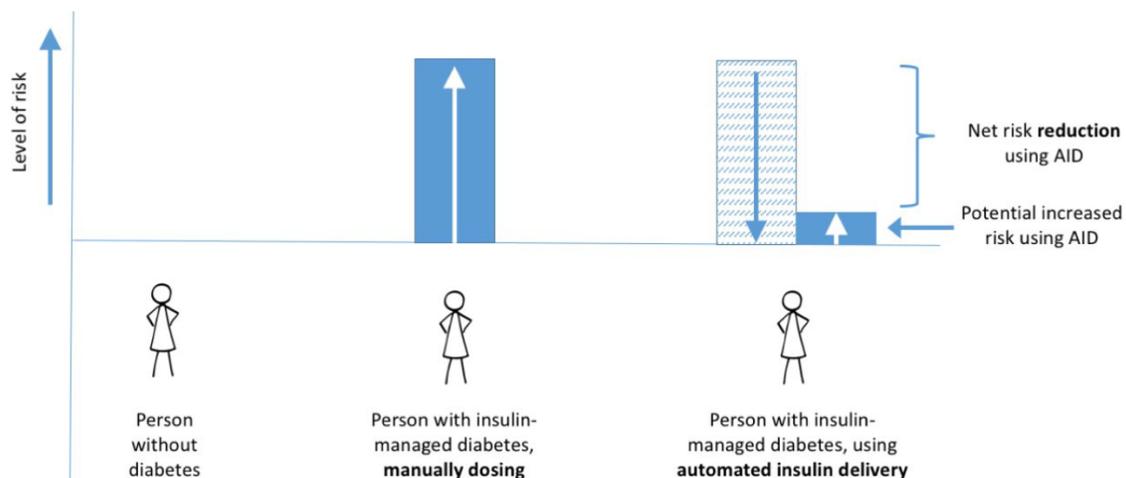
s'assurer que l'utilisateur maîtrise toutes les étapes de mise en place, et par conséquent sera capable de reconnaître l'endroit du problème en cas de bug technique.

La future perspective des DDAI tend vers la simplification et l'adoption du concept du « plug-and-play », pour les deux familles de dispositifs open-source et commerciaux. Ceci rendra probablement secondaire les considérations de temps de formation de l'utilisateur et du PDS.

### **6.2.3 Perception du risque**

La sécurité des DDAI-OS est un sujet régulièrement débattu par les PvDT1, les PDS et les autorités de santé. Les résultats d'un sondage retrouvent que 73% des PDS considèrent que ces systèmes ne sont pas sécuritaires, alors que 89% des utilisateurs pensent le contraire (170). Le point de vue des PDS réticents à l'égard des DDAI-OS peut trouver son origine dans leur évaluation biaisée du rapport bénéfice/risque de ces systèmes, et demande un changement de perspective (figure 11)(172). En effet, il existe une part importante de risque lorsque la gestion insulinaire est manuelle (c.à.d., pas de filet de sécurité disponible comme les suspensions d'infusion ou les alarmes). Les DDAI-OS, bien que ces systèmes présentent des risques inhérents à leur nature, ont démontré au gré de plusieurs études leur efficacité et leur sécurité comparativement aux modalités de traitement autre que les DDAI commerciaux. Il serait donc plus judicieux d'évaluer leur « risque net » (c.à.d., comparé à un utilisateur de CSII ou de multi injection d'insuline) plutôt que « brut ». Il s'agit là d'une approche intéressante permettant de situer le risque dans l'imaginaire commun, mais reste approximative lorsqu'on s'attarde sur le risque net comparé aux DDAI commerciaux. Des études comme la nôtre permettent d'apporter des précisions à ce sujet.

**Figure 11.** – *Bénéfice/risque relatif pour les personnes vivant avec un diabète insulino-traité, en fonction des modalités de traitement*



*Tiré de Lewis (172)*

*Abréviations: AID, automated insulin delivery.*

Par ailleurs, les utilisateurs des DDAI-OS considèrent que rester sur une modalité de traitement potentiellement moins efficace que celle des DDAI est un risque en soi, du fait d'un contrôle non optimal de l'HbA1c et donc un risque de survenue de complications liée au diabète (169).

Un argument avancé par les PDS à l'encontre des DDAI-OS est le manque de compréhension dans leurs algorithmes (173). Les utilisateurs de DDAI-OS sont au contraire attiré en premier lieu par la transparence de l'algorithme, qui permet d'identifier facilement les points bloquants lorsque son fonctionnement est momentanément perturbé (141,171,174). Bien que testés rigoureusement, les algorithmes des DDAI commerciaux sont opaques par souci de concurrence, aussi bien pour les PDS que pour les utilisateurs. Au contraire, celui des DDAI-OS est en libre accès, ce qui inspire confiance (169). Le risque de dysfonctionnement des DDAI commerciaux est peut-être plus faible, mais l'identification du problème source est plus complexe et à la portée seule des développeurs.

### **6.3 Qualité de vie rapportée par les participants**

Les résultats de notre étude retrouvent que, hormis le niveau de peur de l'hypoglycémie, tous les autres paramètres de qualité de vie évalués (détresse liée au diabète, satisfaction du traitement, qualité du sommeil, qualité de vie générale et perception des hypoglycémies) étaient similaires entre le groupe DDAI-OS et DDAI commerciaux. C'est la première fois qu'une étude compare des indicateurs aussi variés chez des utilisateurs de DDAI tout type confondu. Nous avons observé que, bien que le niveau de détresse liée au diabète soit similaire avec celui retrouvé dans d'autres études (175,176), les niveaux de peur de l'hypoglycémie et de qualité de sommeil étaient plus péjoratifs (176,177) : un score total d'HFS-II à 52,5 et une qualité du sommeil altérée pour 88,3% de l'ensemble des participants. Ceci peut être expliqué par la nature de ces études de devis souvent contrôlé (avec le recrutement d'un échantillon de participants plus homogène), et par les durées d'utilisation différentes des PA, relativement à notre étude. En effet dans notre échantillon, la durée d'utilisation moyenne était de 15 mois. Une hypothèse explicative serait que les bénéfices observés initialement sur les paramètres de qualité de vie diminuent avec le temps, bien qu'il faudrait des études longitudinales de plus longue durée pour démontrer cela.

### **6.4 Atouts et limites de l'étude**

Notre étude est la première de la sorte à comparer directement deux familles de DDAI hybrides : les DDAI-OS et les DDAI commerciaux. Elle a été menée en grande partie et avec succès de manière virtuelle du fait du contexte pandémique, et a bénéficié de la perspective singulière de patients-partenaires, de sa conception à l'analyse des résultats obtenus.

Une des critiques faites aux résultats positifs obtenus dans certaines études observationnelles concernant les DDAI-OS était que les résultats de glucose, notamment le TIR%, étaient souvent auto-rapportés par les participants, et donc sujet à biais de favorabilité chez ces

utilisateurs souvent satisfaits de leur DDAI (141). Les données d'études antérieures ainsi que celles de notre étude, obtenues à partir de données de CGM performant et masqué, confirme que les résultats en termes de contrôle glycémique sont bien positifs pour les utilisateurs de DDAI-OS et sont comparables à ceux des DDAI commerciaux.

Notre étude a comparé les DDAI disponibles au Canada au moment de sa conception (2020-2021). Ceci concerne l'ensemble des DDAI-OS et les DDAI commerciaux Minimed 670G et T:slim Control-IQ. Ainsi, une limitation de notre étude serait le fait d'inclure dans le groupe DDAI commerciaux un DDAI de 1<sup>e</sup> génération et un de génération avancée, aux performances et caractéristiques différentes, ce qui pourrait ne pas refléter l'efficacité actuelle attendue de ces dispositifs. En effet, une analyse post-hoc exploratoire de nos données (non publiée), a retrouvé que la différence en %TIR s'atténuait lorsqu'on comparait les DDAI-OS au DDAI commercial T:slim Control-IQ (78,2% vs 75,7%, respectivement). A noter que notre effectif ne nous permet pas d'obtenir la puissance nécessaire pour en tirer des conclusions précises. Par ailleurs, une étude non publiée, où des utilisateurs d'AndroidAPS ont basculé vers le DDAI commercial T:slim Control-IQ, a retrouvé des résultats de glucose similaire entre les deux DDAI (178). Cependant, notre objectif initial était d'établir la non-infériorité des DDAI-OS comparativement aux options commerciales disponibles en conditions de vie réelle, ce qui a été accompli. De plus, bien que nous visions le recrutement de plusieurs DDAI-OS, la majorité des participants de ce groupe étaient des utilisateurs de Loop, ce qui reflète probablement le statut d'utilisation des DDAI-OS au Canada, mais pas ailleurs. Nous prévoyons des comparaisons « head to head » entre les DDAI-OS et les dernières générations de DDAI hybrides commerciaux dans un futur proche.

Notre recherche bien que de devis prospectif reste observationnelle. De plus, la représentativité de notre échantillon est limitée. En effet, bien que nous ayons cherché à recruter toutes les PvDT1 utilisant un PA, en élargissant notamment à l'ensemble du Canada, notre échantillon est principalement composé de personnes caucasiennes, de haut niveau d'éducation et de revenu, ayant accès à un ordinateur et internet. Nos résultats ne sont donc représentatifs que de ce type de population (ce qui est également le cas pour les études concernant les DDAI

commerciaux, du fait du coût élevé de cette technologie à la fois sur les individus et sur le système de santé en place). Par ailleurs, certaines données ont été auto-rapportées par les participants (par ex., le pourcentage de temps passé en boucle fermée pour les participants du groupe DDAI-OS utilisant uniquement Nightscout, ou les problèmes techniques) et peuvent potentiellement être sujettes à un biais de favorabilité ou de mémorisation.

## **6.5 Limites de l'ensemble des DDAI hybrides**

### **6.5.1 Limitations technologiques**

La performance de l'ensemble des DDAI étudiés dans notre étude, bien qu'impressionnante en termes de %TIR, est à nuancer lorsqu'on s'intéresse aux critères composites (table supplémentaire 5, p. 99) : seulement la moitié des participants a atteint un objectif de TIR%>70% et de %TBR de niveau 2 <1%, proportions comparables entre les DDAI-OS et commerciaux. La proportion est réduite au tiers des participants lorsqu'on regarde le critère composite de TIR%>70% et de %TBR de niveau 1 <4%, encore une fois comparables entre les deux groupes.

Le temps passé en hyperglycémie, porté principalement par la période post-prandiale, reste encore un défi pour de nombreux patients (157). L'insulinothérapie adéquate nécessaire pour la gestion du glucose issu du repas implique à la fois une détection précoce de la montée glycémique par le CGM et une absorption rapide de l'insuline. Les CGM actuels ont en général un MARD<10% et une période de latence par rapport à la valeur réelle de glycémie de 9 min (90). L'insuline la plus rapide actuellement disponible met 41 min pour agir sur la glycémie après administration (179). Ainsi, la performance et la précision du CGM ainsi que la pharmacodynamie propre de l'insuline utilisée sont les principales barrières à la gestion glycémique postprandiale. Par ailleurs, le risque hypoglycémique bien qu'abaissé avec les DDAI hybrides est toujours présent, aussi bien durant la phase postprandiale tardive (du fait de la pharmacodynamie actuelle des insulines) qu'en dehors (157). L'utilisation de DDAI double-hormone (insuline et glucagon), pourrait être une solution à cet égard (180,181).

### **6.5.2 Contraintes pour l'utilisateur**

L'utilisation d'un PA, malgré les bénéfices apportés, n'est pas chose évidente pour tous les PvDT1. En effet, cette technologie implique le port, en tout temps, d'au moins deux dispositifs sur la peau en plus de l'interface de contrôle (182). L'utilisateur doit également interagir plusieurs fois par jour avec son DDAI pour les éventuelles calibrations, alarmes, changement de cathéter ou de cartouche d'insuline et les annonces de repas. Ces contraintes engendrent parfois l'arrêt d'utilisation (183). Il est à noter que des efforts sont réalisés par les concepteurs des DDAI commerciaux afin de limiter ces désagréments (126). Des recherches sont également en cours afin d'intégrer la mesure continue du glucose au cathéter de délivrance de l'insuline, afin de limiter le nombre de dispositifs portés par l'utilisateur (184). Enfin, des DDAI sont en cours d'évaluation afin de proposer une infusion insulinique totalement automatisée efficace en l'absence d'annonce de repas. A titre d'illustration, l'essai randomisé contrôlé intitulé Pancreas4all portant sur un DDAI-OS (AndroidAPS) a rapporté qu'il était possible d'obtenir un %TIR satisfaisant (81%) en l'absence d'annonce de repas. Ceci a été permis par les fonctionnalités de l'algorithme (supermicrobolus et repas non annoncés) (185).

### **6.5.3 Limitations socio-économiques**

Un consensus international récent sur l'utilisation des DDAI stipule que ces technologies doivent être accessibles pour tous (100). En pratique, peu de personnes y ont accès, particulièrement dans les pays en voie de développement, du fait de son coût élevé, difficilement couverts par les patients et/ou par les couvertures médicales universelles. Ces dernières quand elles sont existantes ne prennent souvent pas en charge ou limitent fortement l'accès à ces technologies (par ex., indications restrictives comme le seuil d'HbA1c élevé ou risque d'hypoglycémie sévère important). Ainsi au Québec, en l'absence d'assurance médicale privée, le remboursement des DDAI commerciaux n'est pas possible chez les PvDT1 adultes. Par ailleurs, des données américaines et allemandes confirment le rôle du niveau socio-économique dans la

prise en charge du DT1 : elles rapportent que les personnes à plus faible niveau socio-économique avaient une HbA1c plus élevée (9,3% vs 8,0% dans le registre T1D Exchange) et une moindre utilisation des technologies du diabète (186). Le niveau socio-économique influence également le degré d'engagement des patients dans leur pathologie : ainsi, les personnes à plus faibles revenus auront moins tendance à s'investir dans leur maladie (161).

De plus, il existe des disparités d'accès au sein d'un même pays en fonction de l'ethnie. Ceci se constate aisément lorsqu'on regarde les données socio-démographiques des participants de notre étude et celles des études antérieures menée en vie réelle : en pratique, les utilisateurs des PA, qu'ils soient de type OS ou commerciaux, sont en majorité caucasiens et de haut niveau socio-économique. Une étude multicentrique américaine a retrouvé par exemple que 72% et 71% des PvDT1 caucasiens utilisaient un CGM et/ou une CSII, respectivement, contre 40% et 37% des hispaniques, et 18% et 28% des PvDT1 d'ethnie noire. De manière intéressante, ces résultats se sont maintenus même après ajustement sur le niveau socio-économique, le sexe, ou le type de couverture médicale. Ceci traduit la présence de potentiels biais cognitifs de la part des prescripteurs (par ex., racisme systémique internalisé) et des patients (par ex., préférences individuelles ou méfiance envers les PDS) (86). Les DDAI-OS, bien qu'ils soient moins dispendieux que leurs équivalents commerciaux, nécessitent toutefois l'achat de consommables comme les CGM ou les cathéters, et ont donc un coût qui reste significatif. Les DDAI restent une technologie réservée pour l'instant à des populations et des pays aisés.

## Chapitre 7 – Perspectives de recherche

Les résultats de notre étude confirment notre hypothèse initiale. Cependant du fait du devis utilisé, ils ne permettent pas de l'affirmer avec un niveau de preuve très élevé. Des essais randomisés contrôlés sont nécessaires pour cela. Nous sommes en cours de rédaction d'une demande de fond pour un projet de ce type en crossover, où nous recruterons des participants utilisateurs de DDAI-OS chez qui nous initieront un DDAI commercial (T:slim Control IQ, Minimed 780G ou Omnipod 5). A noter que pour des limitations éthiques, nous ne pouvons pas instaurer un DDAI-OS chez des utilisateurs de DDAI commercial.

Le manque de diversité dans les utilisateurs de DDAI est également un défi pour la communauté scientifique. Les futurs projets devront s'attarder à recruter des participants de divers horizons ethniques et géographiques, d'âge et de niveau socio-économique variés.

Par ailleurs, depuis la commercialisation du premier DDAI commercial en 2016, nous disposons actuellement de 7 modèles de DDAI commerciaux et de 3 modèles de DDAI-OS, et leur performance ne cesse de s'améliorer. Les futures recherches pourraient s'attarder à comparer ces modèles dernière génération entre eux, en mode hybride ou totalement automatisé. Elles pourraient également chercher à déterminer les seuils optimaux des paramètres permettant de moduler l'agressivité de l'algorithme utilisé, comme les cibles de correction glycémiques ou le nombre de bolus de correction automatique.

Les DDAI-OS et leur configuration sont une bonne manière de renseigner l'industrie sur les besoins et les préférences des personnes vivant avec un diabète les utilisant. Des études collaboratives entre industriels et communauté d'utilisateurs sont à encourager car elles contribuent à l'amélioration des soins de l'ensemble des personnes vivant avec un diabète, et renvoi l'image d'un front commun pour les patients, renforçant donc leur confiance en les dispositifs proposés.

## Chapitre 8 - Conclusion

En attendant la cure du DT1, une gestion optimale de l'infusion insulinaire, au plus près des besoins physiologiques des PvDT1, est nécessaire. Ceci est apporté par les technologies récentes de délivrance semi-automatisée d'insuline que sont les DDAI hybrides. Bien que l'accessibilité des DDAI est limitée à certains pays et/ou catégories socio-économiques, ils constituent une avancée majeure dans la prise en charge du diabète. Au cours de ce travail, nous avons démontré que la version libre accès des algorithmes de PA, les DDAI-OS, plébiscités par de nombreux patients, est non inférieure aux DDAI commerciaux en termes d'efficacité sur la gestion du glucose (évaluée par le %TIR). Bien que le %TBR de niveau 1 (<70 mg/dL ou <3,9 mmol/L) était supérieur pour le groupe DDAI-OS, il restait en dessous du seuil recommandé par les sociétés savantes. Nos données sur 12 semaines confirment par ailleurs leur sécurité d'utilisation, avec l'absence d'évènements hypoglycémiques ou hyperglycémiques graves, et une fréquence de survenue de problèmes techniques similaires entre les deux familles de PA. Les indicateurs de qualité de vie rapportés étaient également similaires entre les deux groupes, avec toutefois moins de peur de l'hypoglycémie pour les utilisateurs de DDAI-OS. Nos résultats se rajoutent à ceux des études antérieures et soutiennent la sécurité et l'efficacité d'utilisation des DDAI-OS chez des PvDT1 souhaitant s'engager dans cette voie.

## Références bibliographiques

1. Organisation mondiale de la Santé. Bureau régional de l'Europe. Promotion de la santé : Charte d'Ottawa [Internet]. Copenhague: Organisation mondiale de la Santé. Bureau régional de l'Europe; 1986. Disponible sur: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/349653>
2. Duncan I, Ahmed T, Li Q (Emily), Stetson B, Ruggiero L, Burton K, et al. Assessing the Value of the Diabetes Educator. *Diabetes Educ.* sept 2011;37(5):638- 57.
3. Cooke D, Bond R, Lawton J, Rankin D, Heller S, Clark M, et al. Structured Type 1 Diabetes Education Delivered Within Routine Care. *Diabetes Care.* 1 févr 2013;36(2):270- 2.
4. Strawbridge LM, Lloyd JT, Meadow A, Riley GF, Howell BL. One-Year Outcomes of Diabetes Self-Management Training Among Medicare Beneficiaries Newly Diagnosed With Diabetes. *Med Care.* avr 2017;55(4):391- 7.
5. Davidson P, LaManna J, Davis J, Ojeda MM, Hyer S, Dickinson JK, et al. The Effects of Diabetes Self-Management Education on Quality of Life for Persons With Type 1 Diabetes: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *Sci Diabetes Self-Manag Care.* avr 2022;48(2):111- 35.
6. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D, et al. 5. Facilitating Positive Health Behaviors and Well-being to Improve Health Outcomes: *Standards of Care in Diabetes—2023*. *Diabetes Care.* 1 janv 2023;46(Supplement\_1):S68- 96.
7. Digitale E. New research shows how to keep diabetics safer during sleep [Internet]. *Scope.* 2014 [cité 16 juill 2023]. Disponible sur: <https://scopeblog.stanford.edu/2014/05/08/new-research-keeps-diabetics-safer-during-sleep/>
8. diaTribe [Internet]. 2018 [cité 16 juill 2023]. 42 Factors That Affect Blood Glucose?! A Surprising Update. Disponible sur: <https://diatribe.org/42-factors-affect-blood-glucose-surprising-update>
9. Nathan DM, DCCT/EDIC Research Group. The diabetes control and complications

trial/epidemiology of diabetes interventions and complications study at 30 years: overview. *Diabetes Care*. 2014;37(1):9- 16.

10. Lewis DM. Do-It-Yourself Artificial Pancreas System and the OpenAPS Movement. *Endocrinol Metab Clin North Am*. mars 2020;49(1):203-13.

11. Lum JW, Bailey RJ, Barnes-Lomen V, Naranjo D, Hood KK, Lal RA, et al. A Real-World Prospective Study of the Safety and Effectiveness of the Loop Open Source Automated Insulin Delivery System. *Diabetes Technol Ther*. 1 mai 2021;23(5):367-75.

12. Braune K, Hussain S, Lal R. The First Regulatory Clearance of an Open-Source Automated Insulin Delivery Algorithm. *J Diabetes Sci Technol*. 13 avr 2023;193229682311641.

13. Braune K, Lal RA, Petruželková L, Scheiner G, Winterdijk P, Schmidt S, et al. Open-source automated insulin delivery: international consensus statement and practical guidance for health-care professionals. *Lancet Diabetes Endocrinol*. janv 2022;10(1):58-74.

14. Brazeau AS, Messier V, Talbo MK, Gagnon C, Taleb N, Fortier I, et al. Self-reported Severe and Nonsevere Hypoglycemia in Type 1 Diabetes: Population Surveillance Through the BETTER Patient Engagement Registry: Development and Baseline Characteristics. *Can J Diabetes*. mai 2022;S1499267122001344.

15. Graham D Ogle, Fei Wang, Gabriel A Gregory, Jayanthi Maniam. Type 1 diabetes estimates in children and adults. 2022 [Internet]. IDF Atlas reports. Disponible sur: <https://diabetesatlas.org/idfawp/resource-files/2022/12/IDF-T1D-Index-Report.pdf>

16. Gregory GA, Robinson TIG, Linklater SE, Wang F, Colagiuri S, De Beaufort C, et al. Global incidence, prevalence, and mortality of type 1 diabetes in 2021 with projection to 2040: a modelling study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. oct 2022;10(10):741-60.

17. Gregg EW, Hora I, Benoit SR. Resurgence in Diabetes-Related Complications. *JAMA*. 21 mai 2019;321(19):1867.

18. Wallace AS, Chang AR, Shin JI, Reider J, Echouffo-Tcheugui JB, Grams ME, et al. Obesity and Chronic Kidney Disease in US Adults With Type 1 and Type 2 Diabetes Mellitus. *J Clin*

Endocrinol Metab. 19 avr 2022;107(5):1247-56.

19. Khosravi-Maharlooeei M, Madley R, Borsotti C, Ferreira LMR, Sharp RC, Brehm MA, et al. Modeling human T1D-associated autoimmune processes. *Mol Metab.* févr 2022;56:101417.

20. Rome S, Clément K, Rabasa-Lhoret R, Loizon E, Poitou C, Barsh GS, et al. Microarray Profiling of Human Skeletal Muscle Reveals That Insulin Regulates ~800 Genes during a Hyperinsulinemic Clamp. *J Biol Chem.* mai 2003;278(20):18063-8.

21. Rich SS, Weitkamp LR, Barbosa J. Genetic heterogeneity of insulin-dependent (type I) diabetes mellitus: evidence from a study of extended haplotypes. *Am J Hum Genet.* sept 1984;36(5):1015-23.

22. Isaacs SR, Roy A, Dance B, Ward EJ, Foskett DB, Maxwell AJ, et al. Enteroviruses and risk of islet autoimmunity or type 1 diabetes: systematic review and meta-analysis of controlled observational studies detecting viral nucleic acids and proteins. *Lancet Diabetes Endocrinol.* août 2023;11(8):578-92.

23. Girdhar K, Huang Q, Chow IT, Vatanen T, Brady C, Raisingani A, et al. A gut microbial peptide and molecular mimicry in the pathogenesis of type 1 diabetes. *Proc Natl Acad Sci.* 2 août 2022;119(31):e2120028119.

24. Blanter M, Sork H, Tuomela S, Flodström-Tullberg M. Genetic and Environmental Interaction in Type 1 Diabetes: a Relationship Between Genetic Risk Alleles and Molecular Traits of Enterovirus Infection? *Curr Diab Rep.* sept 2019;19(9):82.

25. Ross C, Ward ZJ, Gomber A, Owais M, Yeh JM, Reddy CL, et al. The Prevalence of Islet Autoantibodies in Children and Adolescents With Type 1 Diabetes Mellitus: A Global Scoping Review. *Front Endocrinol.* 3 févr 2022;13:815703.

26. Insel RA, Dunne JL, Atkinson MA, Chiang JL, Dabelea D, Gottlieb PA, et al. Staging presymptomatic type 1 diabetes: a scientific statement of JDRF, the Endocrine Society, and the American Diabetes Association. *Diabetes Care.* oct 2015;38(10):1964-74.

27. ctourigny. Dépistage du diabète de type 1 [Internet]. JDRF. 2022 [cité 17 juill 2023].

Disponible sur: <https://www.frdj.ca/depistage-du-diabete-de-type-1/>

28. Keenan HA, Sun JK, Levine J, Doria A, Aiello LP, Eisenbarth G, et al. Residual Insulin Production and Pancreatic  $\beta$ -Cell Turnover After 50 Years of Diabetes: Joslin Medalist Study. *Diabetes*. 1 nov 2010;59(11):2846-53.
29. Sims EK, Bundy BN, Stier K, Serti E, Lim N, Long SA, et al. Teplizumab improves and stabilizes beta cell function in antibody-positive high-risk individuals. *Sci Transl Med*. 3 mars 2021;13(583):eabc8980.
30. Gandhi K, Tosur M, Schaub R, Haymond MW, Redondo MJ. Racial and ethnic differences among children with new-onset autoimmune Type 1 diabetes. *Diabet Med*. oct 2017;34(10):1435-9.
31. Cousminer DL, Ahlqvist E, Mishra R, Andersen MK, Chesi A, Hawa MI, et al. First Genome-Wide Association Study of Latent Autoimmune Diabetes in Adults Reveals Novel Insights Linking Immune and Metabolic Diabetes. *Diabetes Care*. 1 nov 2018;41(11):2396-403.
32. Redondo MJ, Morgan NG. Heterogeneity and endotypes in type 1 diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol* [Internet]. 19 juin 2023 [cité 25 juill 2023]; Disponible sur: <https://www.nature.com/articles/s41574-023-00853-0>
33. Chung WK, Erion K, Florez JC, Hattersley AT, Hivert MF, Lee CG, et al. Precision Medicine in Diabetes: A Consensus Report From the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. 1 juill 2020;43(7):1617-35.
34. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D, et al. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: *Standards of Care in Diabetes—2023*. *Diabetes Care*. 1 janv 2023;46(Supplement\_1):S19-40.
35. Punthakee Z, Goldenberg R, Katz P. Definition, Classification and Diagnosis of Diabetes, Prediabetes and Metabolic Syndrome. *Can J Diabetes*. avr 2018;42:S10-5.
36. El Malahi A, Van Elsen M, Charleer S, Dirinck E, Ledeganck K, Keymeulen B, et al. Relationship Between Time in Range, Glycemic Variability, HbA1c, and Complications in Adults

With Type 1 Diabetes Mellitus. *J Clin Endocrinol Metab.* 18 janv 2022;107(2):e570-81.

37. Hypoglycemia in the Diabetes Control and Complications Trial. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *Diabetes.* févr 1997;46(2):271-86.

38. Battelino T, Danne T, Bergenstal RM, Amiel SA, Beck R, Biester T, et al. Clinical Targets for Continuous Glucose Monitoring Data Interpretation: Recommendations From the International Consensus on Time in Range. *Diabetes Care.* août 2019;42(8):1593-603.

39. Talbo MK, Lebbar M, Wu Z, Vanasse A, Lalanne-Mistrih ML, Brazeau AS, et al. Gender differences in reported frequency and consequences of hypoglycemia among adults living with type 1 diabetes: Results from the BETTER registry. *Diabetes Res Clin Pract.* août 2023;202:110822.

40. Khunti K, Alsifri S, Aronson R, Cigrovski Berković M, Enters-Weijnen C, Forsén T, et al. Rates and predictors of hypoglycaemia in 27 585 people from 24 countries with insulin-treated type 1 and type 2 diabetes: the global HAT study. *Diabetes Obes Metab.* sept 2016;18(9):907-15.

41. Amiel SA. The consequences of hypoglycaemia. *Diabetologia.* mai 2021;64(5):963-70.

42. Martín-Timón I. Mechanisms of hypoglycemia unawareness and implications in diabetic patients. *World J Diabetes.* 2015;6(7):912.

43. Geddes J, Schopman JE, Zammit NN, Frier BM. Prevalence of impaired awareness of hypoglycaemia in adults with Type 1 diabetes. *Diabet Med.* avr 2008;25(4):501-4.

44. Gold AE, Macleod KM, Frier BM. Frequency of Severe Hypoglycemia in Patients With Type I Diabetes With Impaired Awareness of Hypoglycemia. *Diabetes Care.* 1 juill 1994;17(7):697-703.

45. Talbo MK, Katz A, Dostie M, Legault L, Brazeau AS. Associations Between Socioeconomic Status and Patient Experience With Type 1 Diabetes Management and Complications: Cross-sectional Analysis of a Cohort From Québec, Canada. *Can J Diabetes.* août 2022;46(6):569-77.

46. Stougaard EB, Amadid H, Søndergaard E, Carstensen B, Jørgensen ME, Nørgaard K, et al. Time Trends in the Incidence of Diabetic Ketoacidosis Leading to Hospital Admission Among Adults With Type 1 Diabetes—A Nationwide Danish Register Study. *Diabetes Care.* 11 juill 2023;dc230475.

47. Hanas R, Ludvigsson J. Hypoglycemia and ketoacidosis with insulin pump therapy in children and adolescents. *Pediatr Diabetes*. août 2006;7(s4):32-8.
48. Riddle MC, Cefalu WT. SGLT Inhibitors for Type 1 Diabetes: An Obvious Choice or Too Good to Be True? *Diabetes Care*. 1 déc 2018;41(12):2444-7.
49. The relationship of glycemic exposure (HbA1c) to the risk of development and progression of retinopathy in the diabetes control and complications trial. *Diabetes*. août 1995;44(8):968-83.
50. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D, et al. 11. Chronic Kidney Disease and Risk Management: *Standards of Care in Diabetes—2023*. *Diabetes Care*. 1 janv 2023;46(Supplement\_1):S191-202.
51. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D, et al. 12. Retinopathy, Neuropathy, and Foot Care: *Standards of Care in Diabetes—2023*. *Diabetes Care*. 1 janv 2023;46(Supplement\_1):S203-15.
52. Jeyam A, McGurnaghan SJ, Blackburn LAK, McKnight JM, Green F, Collier A, et al. Diabetic Neuropathy Is a Substantial Burden in People With Type 1 Diabetes and Is Strongly Associated With Socioeconomic Disadvantage: A Population-Representative Study From Scotland. *Diabetes Care*. 1 avr 2020;43(4):734-42.
53. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D, et al. 10. Cardiovascular Disease and Risk Management: *Standards of Care in Diabetes—2023*. *Diabetes Care*. 1 janv 2023;46(Supplement\_1):S158-90.
54. Livingstone SJ, Looker HC, Hothersall EJ, Wild SH, Lindsay RS, Chalmers J, et al. Risk of Cardiovascular Disease and Total Mortality in Adults with Type 1 Diabetes: Scottish Registry Linkage Study. Lehman R, éditeur. *PLoS Med*. 2 oct 2012;9(10):e1001321.
55. Buchberger B, Huppertz H, Krabbe L, Lux B, Mattivi JT, Siafarikas A. Symptoms of depression and anxiety in youth with type 1 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology*. août 2016;70:70-84.
56. Trief PM, Xing D, Foster NC, Maahs DM, Kittelsrud JM, Olson BA, et al. Depression in Adults

in the T1D Exchange Clinic Registry. *Diabetes Care*. 1 juin 2014;37(6):1563-72.

57. Fisher L, Hessler D, Polonsky W, Strycker L, Masharani U, Peters A. Diabetes distress in adults with type 1 diabetes: Prevalence, incidence and change over time. *J Diabetes Complications*. août 2016;30(6):1123-8.

58. Suteau V, Saulnier PJ, Wargny M, Gonder-Frederick L, Gand E, Chaillous L, et al. Association between sleep disturbances, fear of hypoglycemia and psychological well-being in adults with type 1 diabetes mellitus, data from cross-sectional VARDIA study. *Diabetes Res Clin Pract*. févr 2020;160:107988.

59. Martyn-Nemeth P, Schwarz Farabi S, Mihailescu D, Nemeth J, Quinn L. Fear of hypoglycemia in adults with type 1 diabetes: impact of therapeutic advances and strategies for prevention - a review. *J Diabetes Complications*. janv 2016;30(1):167-77.

60. Brazeau AS, Rabasa-Lhoret R, Strychar I, Mircescu H. Barriers to Physical Activity Among Patients With Type 1 Diabetes. *Diabetes Care*. 1 nov 2008;31(11):2108-9.

61. Hajós TRS, Polonsky WH, Pouwer F, Gonder-Frederick L, Snoek FJ. Toward Defining a Cutoff Score for Elevated Fear of Hypoglycemia on the Hypoglycemia Fear Survey Worry Subscale in Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. janv 2014;37(1):102-8.

62. Nip ASY, Reboussin BA, Dabelea D, Bellatorre A, Mayer-Davis EJ, Kahkoska AR, et al. Disordered Eating Behaviors in Youth and Young Adults With Type 1 or Type 2 Diabetes Receiving Insulin Therapy: The SEARCH for Diabetes in Youth Study. *Diabetes Care*. 1 mai 2019;42(5):859-66.

63. Scheuing N, Bartus B, Berger G, Haberland H, Icks A, Knauth B, et al. Clinical Characteristics and Outcome of 467 Patients With a Clinically Recognized Eating Disorder Identified Among 52,215 Patients With Type 1 Diabetes: A Multicenter German/Austrian Study. *Diabetes Care*. 1 juin 2014;37(6):1581-9.

64. De Paoli T, Rogers PJ. Disordered eating and insulin restriction in type 1 diabetes: A systematic review and testable model. *Eat Disord*. 4 juill 2018;26(4):343-60.

65. Iceta S, Sohier L, Bégin C, Brazeau AS, Rabasa-Lhoret R, Gagnon C. Impact of glycemic

variability on cognitive impairment, disordered eating behaviors and self-management skills in patients with type 1 diabetes: study protocol for a cross-sectional online study, the Sugar Swing study. *BMC Endocr Disord.* 18 nov 2022;22(1):283.

66. Martin-Delgado J, Guilabert M, Mira-Solves J. Patient-Reported Experience and Outcome Measures in People Living with Diabetes: A Scoping Review of Instruments. *Patient - Patient-Centered Outcomes Res.* nov 2021;14(6):759-73.

67. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D, et al. 1. Improving Care and Promoting Health in Populations: *Standards of Care in Diabetes—2023*. *Diabetes Care.* 1 janv 2023;46(Supplement\_1):S10-8.

68. Battelino T, Phillip M, Bratina N, Nimri R, Oskarsson P, Bolinder J. Effect of Continuous Glucose Monitoring on Hypoglycemia in Type 1 Diabetes. *Diabetes Care.* 1 avr 2011;34(4):795-800.

69. Steineck I, Ranjan A, Nørgaard K, Schmidt S. Sensor-Augmented Insulin Pumps and Hypoglycemia Prevention in Type 1 Diabetes. *J Diabetes Sci Technol.* janv 2017;11(1):50-8.

70. Madar H, Lalanne-Mistrih ML, Lebbar M, Wu Z, Robitaille Y, Pelletier J, et al. Cardiovascular Risk Factors and Adherence to Cardiovascular Protection Practice Guidelines in Adults With Type 1 Diabetes: A BETTER Registry Cross-sectional Analysis. *Can J Diabetes.* avr 2023;S1499267123000692.

71. Tahara Y, Shima K. Kinetics of HbA1c, Glycated Albumin, and Fructosamine and Analysis of Their Weight Functions Against Preceding Plasma Glucose Level. *Diabetes Care.* 1 avr 1995;18(4):440-7.

72. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet Lond Engl.* 12 sept 1998;352(9131):837-53.

73. American Diabetes Association. 6. Glycemic Targets: *Standards of Medical Care in Diabetes—2021*. *Diabetes Care.* janv 2021;44(Supplement 1):S73-84.

74. Foster NC, Beck RW, Miller KM, Clements MA, Rickels MR, DiMeglio LA, et al. State of Type 1 Diabetes Management and Outcomes from the T1D Exchange in 2016–2018. *Diabetes Technol Ther.* févr 2019;21(2):66-72.
75. Radin MS. Pitfalls in hemoglobin A1c measurement: when results may be misleading. *J Gen Intern Med.* févr 2014;29(2):388-94.
76. Bergenstal RM, Gal RL, Connor CG, Gubitosi-Klug R, Kruger D, Olson BA, et al. Racial Differences in the Relationship of Glucose Concentrations and Hemoglobin A<sub>1c</sub> Levels. *Ann Intern Med.* 18 juill 2017;167(2):95.
77. Beck RW, Connor CG, Mullen DM, Wesley DM, Bergenstal RM. The Fallacy of Average: How Using HbA<sub>1c</sub> Alone to Assess Glycemic Control Can Be Misleading. *Diabetes Care.* 2017;40(8):994-9.
78. Benjamin EM. Self-Monitoring of Blood Glucose: The Basics. *Clin Diabetes.* 1 janv 2002;20(1):45-7.
79. Chen CM, Hung LC, Chen YL, Yeh MC. Perspectives of patients with non-insulin-treated type 2 diabetes on self-monitoring of blood glucose: A qualitative study. *J Clin Nurs.* avr 2018;27(7-8):1673-83.
80. Garg SK, Liljenquist D, Bode B, Christiansen MP, Bailey TS, Brazg RL, et al. Evaluation of Accuracy and Safety of the Next-Generation Up to 180-Day Long-Term Implantable Eversense Continuous Glucose Monitoring System: The PROMISE Study. *Diabetes Technol Ther.* 1 févr 2022;24(2):84-92.
81. Kovatchev BP, Patek SD, Ortiz EA, Breton MD. Assessing sensor accuracy for non-adjunct use of continuous glucose monitoring. *Diabetes Technol Ther.* mars 2015;17(3):177-86.
82. Raccach D, Sulmont V, Reznik Y, Guerci B, Renard E, Hanaire H, et al. Incremental Value of Continuous Glucose Monitoring When Starting Pump Therapy in Patients With Poorly Controlled Type 1 Diabetes. *Diabetes Care.* 1 déc 2009;32(12):2245-50.
83. Beck RW, Riddlesworth T, Ruedy K, Ahmann A, Bergenstal R, Haller S, et al. Effect of

Continuous Glucose Monitoring on Glycemic Control in Adults With Type 1 Diabetes Using Insulin Injections: The DIAMOND Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 24 janv 2017;317(4):371.

84. Janapala RN, Jayaraj JS, Fathima N, Kashif T, Usman N, Dasari A, et al. Continuous Glucose Monitoring Versus Self-Monitoring of Blood Glucose in Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review with Meta-analysis. *Cureus* [Internet]. 12 sept 2019 [cité 11 juill 2023]; Disponible sur: <https://www.cureus.com/articles/22910-continuous-glucose-monitoring-versus-self-monitoring-of-blood-glucose-in-type-2-diabetes-mellitus-a-systematic-review-with-meta-analysis>

85. Pratley RE, Kanapka LG, Rickels MR, Ahmann A, Aleppo G, Beck R, et al. Effect of Continuous Glucose Monitoring on Hypoglycemia in Older Adults With Type 1 Diabetes: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 16 juin 2020;323(23):2397.

86. Agarwal S, Cappola AR. Continuous Glucose Monitoring in Adolescent, Young Adult, and Older Patients With Type 1 Diabetes. *JAMA*. 16 juin 2020;323(23):2384.

87. Polonsky WH, Hessler D, Ruedy KJ, Beck RW. The Impact of Continuous Glucose Monitoring on Markers of Quality of Life in Adults With Type 1 Diabetes: Further Findings From the DIAMOND Randomized Clinical Trial. *Diabetes Care*. 1 juin 2017;40(6):736-41.

88. Talbo MK, Peters T, Brazeau A, Rabasa-Lhoret R, Yale J. Can continuous glucose monitoring technology reduce fear of hypoglycemia in people with type 1 diabetes? *Pol Arch Intern Med* [Internet]. 28 févr 2022 [cité 17 juill 2023];132(2). Disponible sur: <https://www.mp.pl/paim/issue/article/16209>

89. Diedisheim M, Pecquet C, Julla JB, Carlier A, Potier L, Hartemann A, et al. Prevalence and Description of the Skin Reactions Associated with Adhesives in Diabetes Technology Devices in an Adult Population: Results of the CUTADIAB Study. *Diabetes Technol Ther*. 1 avr 2023;25(4):279-86.

90. Schmelzeisen-Redeker G, Schoemaker M, Kirchsteiger H, Freckmann G, Heinemann L, Del Re L. Time Delay of CGM Sensors: Relevance, Causes, and Countermeasures. *J Diabetes Sci Technol*. 1 sept 2015;9(5):1006-15.

91. Vigersky RA, McMahon C. The Relationship of Hemoglobin A1C to Time-in-Range in Patients with Diabetes. *Diabetes Technol Ther.* févr 2019;21(2):81-5.
92. Raj R, Mishra R, Jha N, Joshi V, Correa R, Kern PA. Time in range, as measured by continuous glucose monitor, as a predictor of microvascular complications in type 2 diabetes: a systematic review. *BMJ Open Diabetes Res Care.* janv 2022;10(1):e002573.
93. Lu J, Ma X, Zhou J, Zhang L, Mo Y, Ying L, et al. Association of Time in Range, as Assessed by Continuous Glucose Monitoring, With Diabetic Retinopathy in Type 2 Diabetes. *Diabetes Care.* 1 nov 2018;41(11):2370-6.
94. Lu J, Ma X, Shen Y, Wu Q, Wang R, Zhang L, et al. Time in Range Is Associated with Carotid Intima-Media Thickness in Type 2 Diabetes. *Diabetes Technol Ther.* 2020;22(2):72-8.
95. Franz MJ, MacLeod J, Evert A, Brown C, Gradwell E, Handu D, et al. Academy of Nutrition and Dietetics Nutrition Practice Guideline for Type 1 and Type 2 Diabetes in Adults: Systematic Review of Evidence for Medical Nutrition Therapy Effectiveness and Recommendations for Integration into the Nutrition Care Process. *J Acad Nutr Diet.* oct 2017;117(10):1659-79.
96. Evert AB, Dennison M, Gardner CD, Garvey WT, Lau KHK, MacLeod J, et al. Nutrition Therapy for Adults With Diabetes or Prediabetes: A Consensus Report. *Diabetes Care.* 1 mai 2019;42(5):731-54.
97. Evert AB. Factors Beyond Carbohydrate to Consider When Determining Meantime Insulin Doses: Protein, Fat, Timing, and Technology. *Diabetes Spectr.* 1 mai 2020;33(2):149-55.
98. Laurenzi A, Bolla AM, Panigoni G, Doria V, Uccellatore A, Peretti E, et al. Effects of carbohydrate counting on glucose control and quality of life over 24 weeks in adult patients with type 1 diabetes on continuous subcutaneous insulin infusion: a randomized, prospective clinical trial (GIOCAR). *Diabetes Care.* avr 2011;34(4):823-7.
99. Training in flexible, intensive insulin management to enable dietary freedom in people with type 1 diabetes: dose adjustment for normal eating (DAFNE) randomised controlled trial. *BMJ.* 5 oct 2002;325(7367):746.

100. Phillip M, Nimri R, Bergenstal RM, Barnard-Kelly K, Danne T, Hovorka R, et al. Consensus Recommendations for the Use of Automated Insulin Delivery Technologies in Clinical Practice. *Endocr Rev.* 4 mars 2023;44(2):254-80.
101. Brazeau AS, Mircescu H, Desjardins K, Leroux C, Strychar I, Ekoé JM, et al. Carbohydrate counting accuracy and blood glucose variability in adults with type 1 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* janv 2013;99(1):19-23.
102. Smart CE, King BR, McElduff P, Collins CE. In children using intensive insulin therapy, a 20-g variation in carbohydrate amount significantly impacts on postprandial glycaemia: Impact of carbohydrate variation on postprandial glycaemia. *Diabet Med.* juill 2012;29(7):e21-4.
103. Davis NJ, Wylie-Rosett J. Death to Carbohydrate Counting? *Diabetes Care.* 1 juill 2008;31(7):1467-8.
104. Haidar A, Legault L, Raffray M, Gouchie-Provencher N, Jafar A, Devaux M, et al. A Randomized Crossover Trial to Compare Automated Insulin Delivery (the Artificial Pancreas) With Carbohydrate Counting or Simplified Qualitative Meal-Size Estimation in Type 1 Diabetes. *Diabetes Care.* 1 juill 2023;46(7):1372-8.
105. Xie LF, Itzkovitz A, Roy-Fleming A, Da Costa D, Brazeau AS. Understanding Self-Guided Web-Based Educational Interventions for Patients With Chronic Health Conditions: Systematic Review of Intervention Features and Adherence. *J Med Internet Res.* 13 août 2020;22(8):e18355.
106. Strawbridge LM, Lloyd JT, Meadow A, Riley GF, Howell BL. Use of Medicare's Diabetes Self-Management Training Benefit. *Health Educ Behav.* août 2015;42(4):530-8.
107. Herold KC, Bundy BN, Long SA, Bluestone JA, DiMeglio LA, Dufort MJ, et al. An Anti-CD3 Antibody, Teplizumab, in Relatives at Risk for Type 1 Diabetes. *N Engl J Med.* 15 août 2019;381(7):603-13.
108. Forlenza GP, McVean J, Beck RW, Bauza C, Bailey R, Buckingham B, et al. Effect of Verapamil on Pancreatic Beta Cell Function in Newly Diagnosed Pediatric Type 1 Diabetes: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 28 mars 2023;329(12):990.

109. Buckingham B, Beck RW, Ruedy KJ, Cheng P, Kollman C, Weinzimer SA, et al. Effectiveness of Early Intensive Therapy on  $\beta$ -Cell Preservation in Type 1 Diabetes. *Diabetes Care*. 1 déc 2013;36(12):4030-5.
110. Palmer SC, Tendal B, Mustafa RA, Vandvik PO, Li S, Hao Q, et al. Sodium-glucose cotransporter protein-2 (SGLT-2) inhibitors and glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists for type 2 diabetes: systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 13 janv 2021;m4573.
111. Rosenstock J, Marquard J, Laffel LM, Neubacher D, Kaspers S, Cherney DZ, et al. Empagliflozin as Adjunctive to Insulin Therapy in Type 1 Diabetes: The EASE Trials. *Diabetes Care*. 1 déc 2018;41(12):2560-9.
112. Edwards K, Li X, Lingvay I. Clinical and Safety Outcomes With GLP-1 Receptor Agonists and SGLT2 Inhibitors in Type 1 Diabetes: A Real-World Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 10 mars 2023;108(4):920-30.
113. Ratner RE, Dickey R, Fineman M, Maggs DG, Shen L, Strobel SA, et al. Amylin replacement with pramlintide as an adjunct to insulin therapy improves long-term glycaemic and weight control in Type 1 diabetes mellitus: a 1-year, randomized controlled trial. *Diabet Med*. nov 2004;21(11):1204-12.
114. De Koning EJP, Carlotti F. Stem cell-based islet replacement therapy in diabetes: A road trip that reached the clinic. *Cell Stem Cell*. déc 2021;28(12):2044-6.
115. Mathieu C, Martens PJ, Vangoitsenhoven R. One hundred years of insulin therapy. *Nat Rev Endocrinol*. déc 2021;17(12):715-25.
116. Mathieu C, Ásbjörnsdóttir B, Bajaj HS, Lane W, Matos ALSA, Murthy S, et al. Switching to once-weekly insulin icodec versus once-daily insulin glargine U100 in individuals with basal-bolus insulin-treated type 2 diabetes (ONWARDS 4): a phase 3a, randomised, open-label, multicentre, treat-to-target, non-inferiority trial. *The Lancet*. juin 2023;401(10392):1929-40.
117. Beck RW, Riddlesworth TD, Ruedy KJ, Kollman C, Ahmann AJ, Bergenstal RM, et al. Effect of initiating use of an insulin pump in adults with type 1 diabetes using multiple daily insulin

injections and continuous glucose monitoring (DIAMOND): a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* sept 2017;5(9):700-8.

118. Bergenstal RM, Tamborlane WV, Ahmann A, Buse JB, Dailey G, Davis SN, et al. Sensor-Augmented Pump Therapy for A1C Reduction (STAR 3) Study. *Diabetes Care.* 1 nov 2011;34(11):2403-5.

119. Rodríguez-Sarmiento DL, León-Vargas F, García-Jaramillo M. Artificial pancreas systems: experiences from concept to commercialisation. *Expert Rev Med Devices.* 2 nov 2022;19(11):877-94.

120. Boucle fermée : la Haute Autorité de Santé ... | Fédération Française des Diabétiques [Internet]. [cité 25 juill 2023]. Disponible sur: <https://www.federationdesdiabetiques.org/federation/actualites/boucle-fermee-la-haute-autorite-de-sante-has-favorable-au-remboursement-du-dispositif-dblg1>

121. Cinar A. Automated Insulin Delivery Algorithms. *Diabetes Spectr.* 1 août 2019;32(3):209-14.

122. Kang SL, Hwang YN, Kwon JY, Kim SM. Effectiveness and safety of a model predictive control (MPC) algorithm for an artificial pancreas system in outpatients with type 1 diabetes (T1D): systematic review and meta-analysis. *Diabetol Metab Syndr.* 9 déc 2022;14(1):187.

123. Berget C, Messer LH, Vigers T, Frohnert BI, Pyle L, Wadwa RP, et al. Six months of hybrid closed loop in the real-world: An evaluation of children and young adults using the 670G system. *Pediatr Diabetes.* mars 2020;21(2):310-8.

124. Bionic Pancreas Research Group, Russell SJ, Beck RW, Damiano ER, El-Khatib FH, Ruedy KJ, et al. Multicenter, Randomized Trial of a Bionic Pancreas in Type 1 Diabetes. *N Engl J Med.* 29 sept 2022;387(13):1161-72.

125. Nimri R, Nir J, Phillip M. Insulin Pump Therapy. *Am J Ther.* févr 2020;27(1):e30-41.

126. Silva JD, Lepore G, Battelino T, Arrieta A, Castañeda J, Grossman B, et al. Real-World Performance of the MiniMed™ 780G System: First Report of Outcomes from 4120 Users.

Diabetes Technol Ther. 1 févr 2022;24(2):113-9.

127. Amigó J, Ortiz-Zúñiga Á, De Urbina AMO, Sánchez M, Dos-Santos M, Abad M, et al. Switching from treatment with sensor augmented pump to hybrid closed loop system in type 1 diabetes: Impact on glycemic control and neuropsychological tests in the real world. *Diabetes Res Clin Pract.* juill 2023;201:110730.

128. Beato-Víborá PI, Gallego-Gamero F, Ambrojo-López A, Gil-Poch E, Martín-Romo I, Arroyo-Díez FJ. Amelioration of user experiences and glycaemic outcomes with an Advanced Hybrid Closed Loop System in a real-world clinical setting. *Diabetes Res Clin Pract.* août 2021;178:108986.

129. Boughton CK, Hartnell S, Thabit H, Mubita WM, Draxlbauer K, Poettler T, et al. Hybrid closed-loop glucose control compared with sensor augmented pump therapy in older adults with type 1 diabetes: an open-label multicentre, multinational, randomised, crossover study. *Lancet Healthy Longev.* mars 2022;3(3):e135-42.

130. Usoh CO, Johnson CP, Speiser JL, Bundy R, Dharod A, Aloí JA. Real-World Efficacy of the Hybrid Closed-Loop System. *J Diabetes Sci Technol.* 11 janv 2021;193229682098510.

131. Breton MD, Kovatchev BP. One Year Real-World Use of the Control-IQ Advanced Hybrid Closed-Loop Technology. *Diabetes Technol Ther.* 1 sept 2021;23(9):601-8.

132. Beck RW, Kanapka LG, Breton MD, Brown SA, Wadwa RP, Buckingham BA, et al. A Meta-Analysis of Randomized Trial Outcomes for the t:slim X2 Insulin Pump with Control-IQ Technology in Youth and Adults from Age 2 to 72. *Diabetes Technol Ther.* 1 mai 2023;25(5):329-42.

133. Schoelwer MJ, Kanapka LG, Wadwa RP, Breton MD, Ruedy KJ, Ekhlaspour L, et al. Predictors of Time-in-Range (70–180 mg/dL) Achieved Using a Closed-Loop Control System. *Diabetes Technol Ther.* 1 juill 2021;23(7):475-81.

134. Collyns OJ, Meier RA, Betts ZL, Chan DSH, Frampton C, Frewen CM, et al. Improved Glycemic Outcomes With Medtronic MiniMed Advanced Hybrid Closed-Loop Delivery: Results From a Randomized Crossover Trial Comparing Automated Insulin Delivery With Predictive Low Glucose Suspend in People With Type 1 Diabetes. *Diabetes Care.* 1 avr 2021;44(4):969-75.

135. Beato-Víborá PI, Gallego-Gamero F, Ambrojo-López A, Gil-Poch E, Martín-Romo I, Arroyo-Díez FJ. Rapid Improvement in Time in Range After the Implementation of an Advanced Hybrid Closed-Loop System in Adolescents and Adults with Type 1 Diabetes. *Diabetes Technol Ther*. 1 sept 2021;23(9):609-15.
136. Karakus KE, Akturk HK, Alonso GT, Snell-Bergeon JK, Shah VN. Association Between Diabetes Technology Use and Glycemic Outcomes in Adults With Type 1 Diabetes Over a Decade. *Diabetes Care*. 17 juill 2023;dc230495.
137. Beck RW, Bergenstal RM, Cheng P, Kollman C, Carlson AL, Johnson ML, et al. The Relationships Between Time in Range, Hyperglycemia Metrics, and HbA1c. *J Diabetes Sci Technol*. juill 2019;13(4):614-26.
138. Brown SA, Kovatchev BP, Raghinaru D, Lum JW, Buckingham BA, Kudva YC, et al. Six-Month Randomized, Multicenter Trial of Closed-Loop Control in Type 1 Diabetes. *N Engl J Med*. 31 oct 2019;381(18):1707-17.
139. Cobry EC, Bisio A, Wadwa RP, Breton MD. Improvements in Parental Sleep, Fear of Hypoglycemia, and Diabetes Distress With Use of an Advanced Hybrid Closed-Loop System. *Diabetes Care*. 1 mai 2022;45(5):1292-5.
140. Malone SK, Matus AM, Flatt AJ, Peleckis AJ, Grunin L, Yu G, et al. Prolonged Use of an Automated Insulin Delivery System Improves Sleep in Long-Standing Type 1 Diabetes Complicated by Impaired Awareness of Hypoglycemia. *J Diabetes Sci Technol*. 14 juill 2023;19322968231182406.
141. Braune K, Gajewska KA, Thieffry A, Lewis DM, Froment T, O'Donnell S, et al. Why #WeAreNotWaiting—Motivations and Self-Reported Outcomes Among Users of Open-source Automated Insulin Delivery Systems: Multinational Survey. *J Med Internet Res*. 7 juin 2021;23(6):e25409.
142. Walsh J, Roberts R, Heinemann L. Confusion Regarding Duration of Insulin Action: A Potential Source for Major Insulin Dose Errors by Bolus Calculators. *J Diabetes Sci Technol*. janv 2014;8(1):170-8.

143. Burnside MJ, Lewis DM, Crocket HR, Meier RA, Williman JA, Sanders OJ, et al. Open-Source Automated Insulin Delivery in Type 1 Diabetes. *N Engl J Med*. 8 sept 2022;387(10):869-81.
144. Burnside MJ, Lewis DM, Crocket HR, Meier RA, Williman JA, Sanders OJ, et al. Extended Use of an Open-Source Automated Insulin Delivery System in Children and Adults with Type 1 Diabetes: The 24-Week Continuation Phase Following the CREATE Randomized Controlled Trial. *Diabetes Technol Ther*. 1 avr 2023;25(4):250-9.
145. Nanayakkara N, Sharifi A, Burren D, Elghattis Y, Jayarathna DK, Cohen N. Hybrid Closed Loop Using a Do-It-Yourself Artificial Pancreas System in Adults With Type 1 Diabetes. *J Diabetes Sci Technol*. 14 févr 2023;193229682311538.
146. Jeyaventhan R, Gallen G, Choudhary P, Hussain S. A real-world study of user characteristics, safety and efficacy of open-source closed-loop systems and Medtronic 670G. *Diabetes Obes Metab*. août 2021;23(8):1989-94.
147. Toffanin C, Kozak M, Sumnik Z, Cobelli C, Petruzelkova L. In Silico Trials of an Open-Source Android-Based Artificial Pancreas: A New Paradigm to Test Safety and Efficacy of Do-It-Yourself Systems. *Diabetes Technol Ther*. 1 févr 2020;22(2):112-20.
148. Armiger R, Reddy M, Oliver NS, Georgiou P, Herrero P. An In Silico Head-to-Head Comparison of the Do-It-Yourself Artificial Pancreas Loop and Bio-Inspired Artificial Pancreas Control Algorithms. *J Diabetes Sci Technol*. janv 2022;16(1):29-39.
149. Wong JJ, Hood KK, Hanes SJ, Lal RA, Naranjo D. Psychosocial Effects of the Loop Open-Source Automated Insulin Delivery System. *J Diabetes Sci Technol*. 30 juin 2022;193229682211052.
150. Wu Z, Luo S, Zheng X, Bi Y, Xu W, Yan J, et al. Use of a do-it-yourself artificial pancreas system is associated with better glucose management and higher quality of life among adults with type 1 diabetes. *Ther Adv Endocrinol Metab*. janv 2020;11:204201882095014.
151. Commissioner O of the. FDA. FDA; 2020 [cité 17 juill 2023]. FDA Warns Against the Use of Unauthorized Devices for Diabetes Management. Disponible sur: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-warns-against-use-unauthorized-devices-diabetes->

management

152. ANSM [Internet]. [cité 17 juill 2023]. Actualité - Diabète : prudence avec les applications permettant de créer soi-même un système de délivrance automatisée d'insuline. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/actualites/diabete-prudence-avec-les-applications-permettant-de-creer-soi-meme-un-systeme-de-delivrance-automatisee-dinsuline>

153. JDRF's UK Position Statement on type 1 diabetes 'DIY' technologies - JDRF, the type 1 diabetes charity [Internet]. [cité 17 juill 2023]. Disponible sur: <https://jdrf.org.uk/about-us/position-statements-reports/position-statements/jdrfs-uk-position-statement-on-type-1-diabetes-diy-technologies/>

154. Harish KB, Price WN, Aphinyanaphongs Y. Open-Source Clinical Machine Learning Models: Critical Appraisal of Feasibility, Advantages, and Challenges. *JMIR Form Res.* 11 avr 2022;6(4):e33970.

155. Crocket H. Peer Mentoring in the Do-it-Yourself Artificial Pancreas System Community. *J Diabetes Sci Technol.* nov 2020;14(6):1022-7.

156. Wu Z, Lebbar M, Taleb N, Legault L, Messier V, Rabasa-Lhoret R. Comparing dual-hormone and single-hormone automated insulin delivery systems on nocturnal glucose management among children and adolescents with type 1 diabetes: A pooled analysis. *Diabetes Obes Metab.* janv 2023;25(1):310-3.

157. Gingras V, Taleb N, Roy-Fleming A, Legault L, Rabasa-Lhoret R. The challenges of achieving postprandial glucose control using closed-loop systems in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* févr 2018;20(2):245-56.

158. Kovatchev BP, Kollar L, Anderson SM, Barnett C, Breton MD, Carr K, et al. Evening and overnight closed-loop control versus 24/7 continuous closed-loop control for type 1 diabetes: a randomised crossover trial. *Lancet Digit Health.* févr 2020;2(2):e64-73.

159. Morrison AE, Chong K, Senior PA, Lam A. A scoping review of Do-It-Yourself Automated Insulin Delivery system (DIY AID) use in people with type 1 diabetes. *PloS One.* 2022;17(8):e0271096.

160. Barnard KD, Ziegler R, Klonoff DC, Braune K, Petersen B, Rendschmidt T, et al. Open Source Closed-Loop Insulin Delivery Systems: A Clash of Cultures or Merging of Diverse Approaches? *J Diabetes Sci Technol.* nov 2018;12(6):1223-6.
161. Adjei Boakye E, Varble A, Rojek R, Peavler O, Trainer AK, Osazuwa-Peters N, et al. Sociodemographic Factors Associated With Engagement in Diabetes Self-management Education Among People With Diabetes in the United States. *Public Health Rep.* nov 2018;133(6):685-91.
162. O'Donnell S, Cooper D, Chen Y, Ballhausen H, Lewis DM, Froment T, et al. Barriers to uptake of Open-Source automated insulin delivery Systems: Analysis of socioeconomic factors and perceived challenges of adults with type 1 diabetes from the OPEN survey. *Diabetes Res Clin Pract.* mars 2023;197:110235.
163. Gawrecki A, Zozulinska-Ziolkiewicz D, Michalak MA, Adamska A, Michalak M, Frackowiak U, et al. Safety and glycemic outcomes of do-it-yourself AndroidAPS hybrid closed-loop system in adults with type 1 diabetes. Moser O, éditeur. *PLOS ONE.* 5 avr 2021;16(4):e0248965.
164. Paiement K, Frenette V, Wu Z, Suppère C, Messier V, Lasalle-Vaillancourt A, et al. Is Better Understanding of Management Strategies for Adults With Type 1 Diabetes Associated With a Lower Risk of Developing Hypoglycemia During and After Physical Activity? *Can J Diabetes.* juill 2022;46(5):526-34.
165. Herzog AL, Busch J, Wanner C, Von Jouanne-Diedrich HK. Survey about do-it-yourself closed loop systems in the treatment of diabetes in Germany. Iglesias-Osma MC, éditeur. *PLOS ONE.* 17 déc 2020;15(12):e0243465.
166. Müller-Korbsch M, Kietaihl AT, Frühwald L, Heer M, Fasching P. Prolonged Exercise With an Open-Source Automated Insulin Delivery System: Data of the Exercise Camp 2022 Austria. *J Diabetes Sci Technol.* mai 2023;17(3):857-9.
167. Brown SA, Forlenza GP, Bode BW, Pinsker JE, Levy CJ, Criego AB, et al. Multicenter Trial of a Tubeless, On-Body Automated Insulin Delivery System With Customizable Glycemic Targets in Pediatric and Adult Participants With Type 1 Diabetes. *Diabetes Care.* 1 juill 2021;44(7):1630-40.
168. Taleb N, Messier V, Ott-Braschi S, Ardilouze JL, Rabasa-Lhoret R. Perceptions and

experiences of adult patients with type 1 diabetes using continuous subcutaneous insulin infusion therapy: Results of an online survey. *Diabetes Res Clin Pract.* oct 2018;144:42-50.

169. Schipp J, Skinner T, Holloway E, Scibilia R, Langstrup H, Speight J, et al. How Adults with Type 1 Diabetes Are Navigating the Challenges of Open-Source Artificial Pancreas Systems: A Qualitative Study. *Diabetes Technol Ther.* 1 août 2021;23(8):546-54.

170. Palmer W, Greeley SAW, Letourneau-Freiberg LR, Naylor RN. Using a Do-It-Yourself Artificial Pancreas: Perspectives from Patients and Diabetes Providers. *J Diabetes Sci Technol.* sept 2020;14(5):860-7.

171. Suttiratana SC, Wong JJ, Lanning MS, Dunlap A, Hanes SJ, Hood KK, et al. Qualitative Study of User Experiences with Loop, an Open-Source Automated Insulin Delivery System. *Diabetes Technol Ther.* 1 juin 2022;24(6):416-23.

172. Lewis DM. Errors of commission or omission: The net risk safety analysis conversation we should be having around automated insulin delivery systems. *Diabet Med [Internet].* mai 2022 [cité 19 juill 2023];39(5). Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/dme.14687>

173. Morrison AE, Farnsworth K, Witteman HO, Lam A, Senior PA. Canadian Healthcare Providers' Attitudes Towards Automated Insulin Delivery Systems [Internet]. *Endocrinology (including Diabetes Mellitus and Metabolic Disease);* 2022 juin [cité 2 mai 2023]. Disponible sur: <http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2022.06.02.22275169>

174. The Official Journal of ATTD Advanced Technologies & Treatments for Diabetes CONFERENCE 27–30 April 2022 | BARCELONA & ONLINE. *Diabetes Technol Ther.* avr 2022;24(S1):A-1.

175. Hood KK, Laffel LM, Danne T, Nimri R, Weinzimer SA, Sibayan J, et al. Lived Experience of Advanced Hybrid Closed-Loop Versus Hybrid Closed-Loop: Patient-Reported Outcomes and Perspectives. *Diabetes Technol Ther.* 1 déc 2021;23(12):857-61.

176. Bisio A, Gonder-Frederick L, McFadden R, Cheriavsky D, Voelmle M, Pajewski M, et al. The Impact of a Recently Approved Automated Insulin Delivery System on Glycemic, Sleep, and Psychosocial Outcomes in Older Adults With Type 1 Diabetes: A Pilot Study. *J Diabetes Sci Technol.*

mai 2022;16(3):663-9.

177. Boscari F, Ferretto S, Cavallin F, Bruttomesso D. Switching from predictive low glucose suspend to advanced hybrid closed loop control: Effects on glucose control and patient reported outcomes. *Diabetes Res Clin Pract.* mars 2022;185:109784.

178. Dat Do Q, Hásková A, Radovnická L, Konecna J, Horova E, Grunberger G, et al. 912-P: Comparison of Automated Insulin Delivery Systems—AndroidAPS and Control-IQ in Type 1 Diabetes—The CODIAC Study. *Diabetes.* 20 juin 2023;72(Supplement\_1):912-P.

179. Heise T, Zijlstra E, Nosek L, Rikte T, Haahr H. Pharmacological properties of faster-acting insulin aspart vs insulin aspart in patients with type 1 diabetes receiving continuous subcutaneous insulin infusion: A randomized, double-blind, crossover trial. *Diabetes Obes Metab.* févr 2017;19(2):208-15.

180. Lebbar M, Molveau J, Boudreau V, Rabasa-Lhoret R, Wu Z. 106-LB: Postprandial Glucose Management among Adults Living with Type 1 Diabetes Using Single-Hormone and Dual-Hormone Automated Insulin Delivery Systems. *Diabetes.* 20 juin 2023;72(Supplement\_1):106-LB.

181. Haidar A. Insulin-and-Glucagon Artificial Pancreas Versus Insulin-Alone Artificial Pancreas: A Short Review. *Diabetes Spectr.* 1 août 2019;32(3):215-21.

182. Tanenbaum ML, Hanes SJ, Miller KM, Naranjo D, Bensen R, Hood KK. Diabetes Device Use in Adults With Type 1 Diabetes: Barriers to Uptake and Potential Intervention Targets. *Diabetes Care.* 1 févr 2017;40(2):181-7.

183. Messer LH, Berget C, Vigers T, Pyle L, Geno C, Wadwa RP, et al. Real world hybrid closed-loop discontinuation: Predictors and perceptions of youth discontinuing the 670G system in the first 6 months. *Pediatr Diabetes.* mars 2020;21(2):319-27.

184. Graf A, McAuley SA, Sims C, Ulloa J, Jenkins AJ, Voskanyan G, et al. Moving Toward a Unified Platform for Insulin Delivery and Sensing of Inputs Relevant to an Artificial Pancreas. *J Diabetes Sci Technol.* mars 2017;11(2):308-14.

185. Petruzelkova L, Neuman V, Plachy L, Kozak M, Obermannova B, Kolouskova S, et al. First

Use of Open-Source Automated Insulin Delivery AndroidAPS in Full Closed-Loop Scenario; Pancreas4ALL Randomized Pilot Study. *Diabetes Technol Ther*. 13 mars 2023;dia.2022.0562.

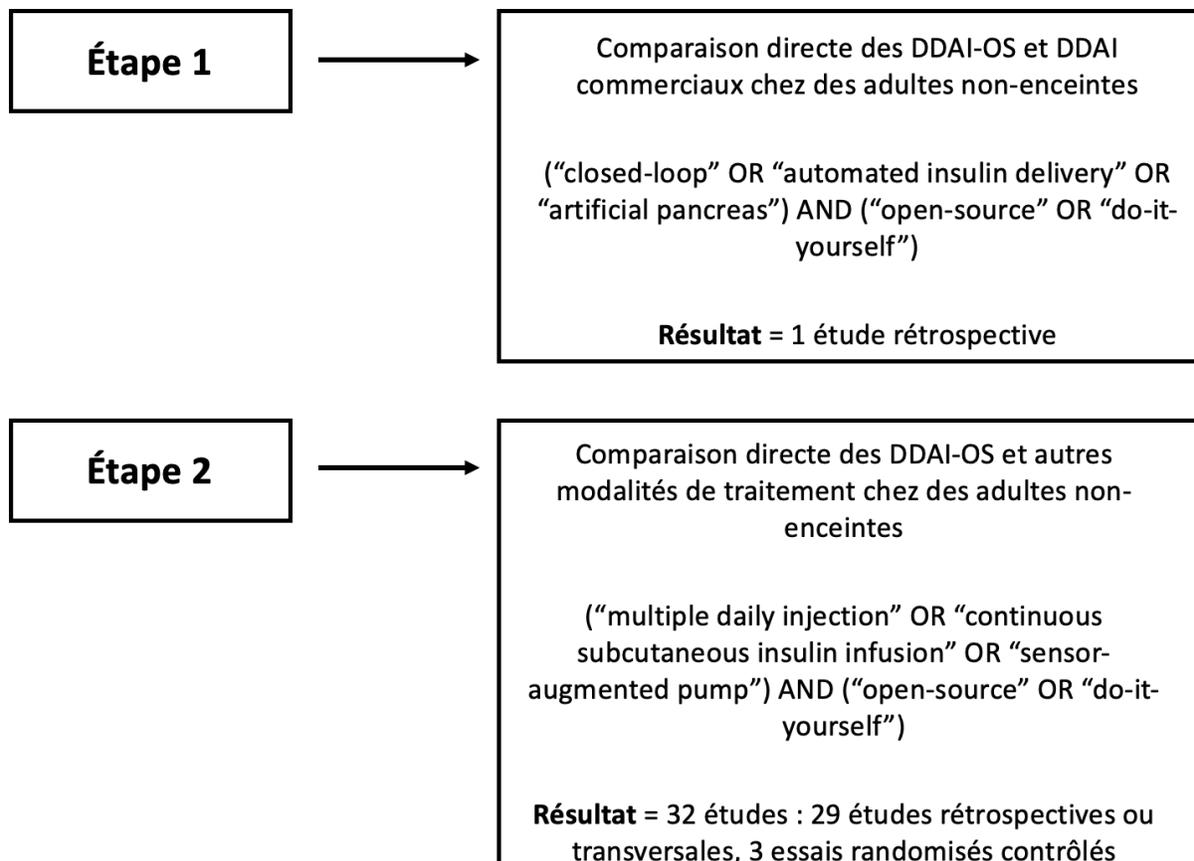
186. Addala A, Auzanneau M, Miller K, Maier W, Foster N, Kapellen T, et al. A Decade of Disparities in Diabetes Technology Use and HbA1c in Pediatric Type 1 Diabetes: A Transatlantic Comparison. *Diabetes Care*. 1 janv 2021;44(1):133-40.

# Annexes

**Figure 1 - Identification des articles scientifiques portant sur les DDAI-OS**

## Panel A : processus de revue scientifique

Nous avons recherché les articles scientifiques d'intérêt sur PubMed, publiés du 1<sup>e</sup> Janvier 2014 au 31 Mai 2023, en utilisant le processus suivant :



## Panel B : liste des articles identifiés

### Études de l'étape 1 :

Jeyaventhan R, Gallen G, Choudhary P, Hussain S. A real-world study of user characteristics, safety and efficacy of open-source closed-loop systems and Medtronic 670G. *Diabetes Obes Metab.* août 2021;23(8):1989-94.

## Études de l'étape 2:

1. Bazdarska Y, Iotova V, Mladenov V, Boyadzhiev V, Stoycheva R, Galcheva S, et al. Advantages from “do-it-yourself” loops among children and adolescents in Varna’s Diabetes Center. *SSM*. 31 mars 2020;52(1):12.
2. Braune K, Gajewska KA, Thieffry A, Lewis DM, Froment T, O’Donnell S, et al. Why #WeAreNotWaiting—Motivations and Self-Reported Outcomes Among Users of Open-source Automated Insulin Delivery Systems: Multinational Survey. *J Med Internet Res*. 7 juin 2021;23(6):e25409.
3. Braune K, May A, Thurm U. Safe and Successful Completion of a Half Marathon by an Adult With Type 1 Diabetes Using a Personalized Open Source Artificial Pancreas System. *J Diabetes Sci Technol*. nov 2020;14(6):1137-8.
4. Braune K, O’Donnell S, Cleal B, Lewis D, Tappe A, Willaing I, et al. Real-World Use of Do-It-Yourself Artificial Pancreas Systems in Children and Adolescents With Type 1 Diabetes: Online Survey and Analysis of Self-Reported Clinical Outcomes. *JMIR Mhealth Uhealth*. 30 juill 2019;7(7):e14087.
5. Burnside MJ, Lewis DM, Crocket HR, Meier RA, Williman JA, Sanders OJ, et al. Open-Source Automated Insulin Delivery in Type 1 Diabetes. *N Engl J Med*. 8 sept 2022;387(10):869-81.
6. Burnside MJ, Lewis DM, Crocket HR, Meier RA, Williman JA, Sanders OJ, et al. Extended Use of an Open-Source Automated Insulin Delivery System in Children and Adults with Type 1 Diabetes: The 24-Week Continuation Phase Following the CREATE Randomized Controlled Trial. *Diabetes Technology & Therapeutics*. 1 avr 2023;25(4):250-9.
7. Choi MS, Lee S, Kim J, Kim G, Park SM, Kim JH. Do-It-Yourself Open Artificial Pancreas System in Children and Adolescents with Type 1 Diabetes Mellitus: Real-World Data. *Diabetes Metab J*. 31 janv 2022;46(1):154-9.
8. Choi SB, Hong ES, Noh YH. Open Artificial Pancreas System Reduced Hypoglycemia and Improved Glycemic Control in Patients with Type 1 Diabetes. *Diabetes*. 1 juill 2018;67(Supplement\_1):964-P.
9. Gawrecki A, Zozulinska-Ziolkiewicz D, Michalak MA, Adamska A, Michalak M, Frackowiak U, et al. Safety and glycemic outcomes of do-it-yourself AndroidAPS hybrid closed-loop system in adults with type 1 diabetes. *Moser O, éditeur. PLoS ONE*. 5 avr 2021;16(4):e0248965.
10. Herzog AL, Busch J, Wanner C, Von Jouanne-Diedrich HK. Survey about do-it-yourself closed loop systems in the treatment of diabetes in Germany. *Iglesias-Osma MC, éditeur. PLoS ONE*. 17 déc 2020;15(12):e0243465.

11. Holstein A, Bolli B. Normoglycaemic control with a selfmade fully closed-loop insulin delivery system during emergency surgery: an extemporaneous stress test. *Acta Diabetol.* juill 2019;56(7):807-9.
12. Knoll C, Schipp J, O'Donnell S, Wäldchen M, Ballhausen H, Cleal B, et al. Quality of life and psychological well-being among children and adolescents with diabetes and their caregivers using open-source automated insulin delivery systems: Findings from a multinational survey. *Diabetes Research and Clinical Practice.* févr 2023;196:110153.
13. Koutsovasilis A, Sotiropoulos A, Antoniou A, Kordinas V, Papadaki D, Peppas T. 1065-P: The Effect of a Closed-Loop Insulin Delivery System on Glycemic Control in Type 1 Diabetes. *Diabetes.* 1 juin 2019;68(Supplement\_1):1065-P.
14. Larkin HD. Open-source Closed-Loop System Is Effective for Type 1 Diabetes. *JAMA.* 11 oct 2022;328(14):1387.
15. Lewis D, Leibrand S, #OpenAPS Community. Real-World Use of Open Source Artificial Pancreas Systems. *J Diabetes Sci Technol.* nov 2016;10(6):1411-1411.
16. Lewis DM, Swain RS, Donner TW. Improvements in A1C and Time-in-Range in DIY Closed-Loop (OpenAPS) Users. *Diabetes.* 1 juill 2018;67(Supplement\_1):352-OR.
17. Litchman ML, Lewis D, Kelly LA, Gee PM. Twitter Analysis of #OpenAPS DIY Artificial Pancreas Technology Use Suggests Improved A1C and Quality of Life. *J Diabetes Sci Technol.* mars 2019;13(2):164-70.
18. Lockhart M, Dinneen SF. In T1DM, open-source automated insulin delivery increased glucose time in target vs. sensor-augmented pumps. *Ann Intern Med.* janv 2023;176(1):JC11.
19. Lum JW, Bailey RJ, Barnes-Lomen V, Naranjo D, Hood KK, Lal RA, et al. A Real-World Prospective Study of the Safety and Effectiveness of the Loop Open Source Automated Insulin Delivery System. *Diabetes Technology & Therapeutics.* 1 mai 2021;23(5):367-75.
20. Melmer A, Züger T, Lewis DM, Leibrand S, Stettler C, Laimer M. Glycaemic control in individuals with type 1 diabetes using an open source artificial pancreas system (OpenAPS). *Diabetes Obesity Metabolism.* oct 2019;21(10):2333-7.
21. Müller-Korbsch M, Frühwald L, Kietaihl A. Changes in Ambulatory Glucose Profile in Patients With Type 1 Diabetes Mellitus After Switching From Sensor-Augmented Insulin Pump Therapy to a Do-It-Yourself Artificial Pancreas System: A Retrospective Data Analysis of Real-World Data. *J Diabetes Sci Technol.* nov 2022;16(6):1577-9.
22. Müller-Korbsch M, Kietaihl AT, Frühwald L, Heer M, Fasching P. Prolonged Exercise With an Open-Source Automated Insulin Delivery System: Data of the Exercise Camp 2022 Austria. *J Diabetes Sci Technol.* mai 2023;17(3):857-9.
23. Nanayakkara N, Sharifi A, Burren D, Elghattis Y, Jayarathna DK, Cohen N. Hybrid Closed Loop Using a Do-It-Yourself Artificial Pancreas System in Adults With Type 1 Diabetes. *J Diabetes Sci Technol.* 14 févr 2023;193229682311538.

24. Patel R, Crabtree TSJ, Taylor N, Langeland L, Gazis A (Tasso), Mendis B, et al. Safety and effectiveness of do-it-yourself artificial pancreas system compared with continuous subcutaneous insulin infusions in combination with free style libre in people with type 1 diabetes. *Diabet Med* [Internet]. mai 2022 [cité 26 juill 2023];39(5). Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/dme.14793>
25. Pavlína Jiráňová, Barbora Obermannova. An AndroidAPS hybrid closed loop system in a home setting is safe and leads to better metabolic control. 12th International conference on Advanced Technologies & Treatments for Diabetes. févr 2019;
26. Petruzelkova L, Jiranova P, Soupal J, Kozak M, Plachy L, Neuman V, et al. Pre-school and school-aged children benefit from the switch from a sensor-augmented pump to an AndroidAPS hybrid closed loop: A retrospective analysis. *Pediatr Diabetes*. juin 2021;22(4):594-604.
27. Petruzelkova L, Soupal J, Plasova V, Jiranova P, Neuman V, Plachy L, et al. Excellent Glycemic Control Maintained by Open-Source Hybrid Closed-Loop AndroidAPS During and After Sustained Physical Activity. *Diabetes Technology & Therapeutics*. nov 2018;20(11):744-50.
28. Provenzano V, Guastamacchia E, Brancato D, Cappiello G, Maioli A, Mancini R, et al. Closing the Loop with OpenAPS in People with Type 1 Diabetes—Experience from Italy. *Diabetes*. 1 juill 2018;67(Supplement\_1):993-P.
29. Shahid A, Lewis DM. Large-Scale Data Analysis for Glucose Variability Outcomes with Open-Source Automated Insulin Delivery Systems. *Nutrients*. 2 mai 2022;14(9):1906.
30. Wilmot EG, Langeland L, Mclay A, Taylor N, ISKANDAR RAUF IDRIS. 1067-P: Open Source Artificial Pancreas System (APS) vs. Combination Insulin Pump with Flash Glucose Monitoring in Adults with Type 1 Diabetes: An Observational Study. *Diabetes*. 1 juin 2019;68(Supplement\_1):1067-P.
31. Wong JJ, Hood KK, Hanes SJ, Lal RA, Naranjo D. Psychosocial Effects of the Loop Open-Source Automated Insulin Delivery System. *J Diabetes Sci Technol*. 30 juin 2022;193229682211052.
32. Wu Z, Luo S, Zheng X, Bi Y, Xu W, Yan J, et al. Use of a do-it-yourself artificial pancreas system is associated with better glucose management and higher quality of life among adults with type 1 diabetes. *Therapeutic Advances in Endocrinology*. janv 2020;11:204201882095014.